



Universitat Autònoma de Barcelona

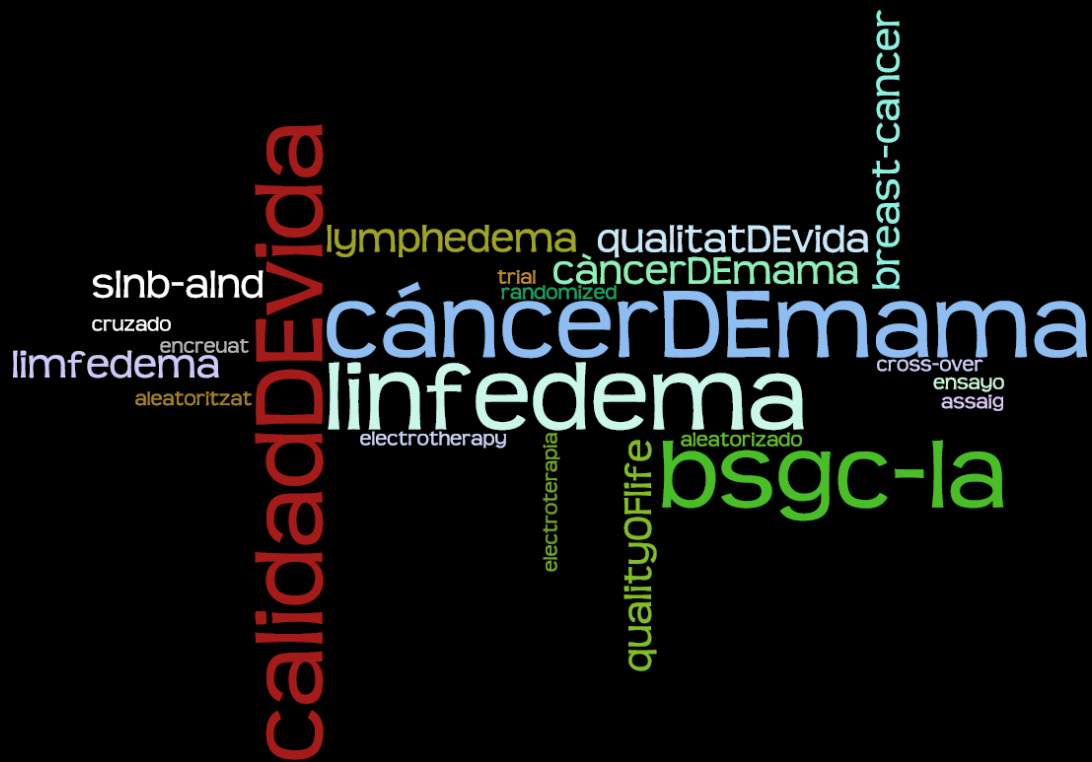
ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Calidad de Vida Relacionada con la Salud en Pacientes
con Cáncer de Mama Sometidas a Linfadenectomía
Axilar y en Pacientes con Linfedema tras Tratamiento
Quirúrgico por Cáncer de Mama

Roser Belmonte Martínez



Montserrat Ferrer Forés, directora

Departament de Medicina, Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

Tesis Doctoral • 2012

Tesis Doctoral

**Calidad de Vida Relacionada con la Salud en Pacientes con
Cáncer de Mama Sometidas a Linfadenectomia Axilar y en
Pacientes con Linfedema tras Tratamiento Quirúrgico por
Cáncer de Mama**

Roser Belmonte Martínez

Montserrat Ferrer Forés, Directora
Unitat de Recerca en Serveis Sanitaris
Institut Hospital del Mar d'Investigacions
Mèdiques, IMIM. Barcelona

Juan Albanell Mestres, Tutor
Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

**Departament de Medicina, Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona**

2012

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo empezó por la necesidad de medir los resultados del tratamiento del linfedema relacionado con cáncer de mama. El linfedema es uno de un problema de salud sobre el que nos faltan aún muchas respuestas, desde aspectos de su etiopatogenia hasta su prevención y tratamiento. En este contexto, leí el trabajo de Coster et al. en el que validaban un cuestionario de calidad de vida para las pacientes con linfedema relacionado con cáncer de mama. Mi intención era utilizar la herramienta que describían estos autores como medida de resultado de los tratamientos aplicados a mis pacientes con linfedema.

Alguien me orientó hacia el equipo de Montserrat Ferrer, de la Unitat de Recerca en Serveis Sanitaris del IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques). A partir de ahí, el alma de esta tesis ha sido ella. De su mano he entrado en el mundo de la calidad de vida relacionada con la salud. Antes de poder aplicar la medida de resultados, fue necesario poner a punto la herramienta validando el cuestionario para nuestra población. En segundo lugar, evaluamos la calidad de vida relacionada con la salud de nuestras pacientes en función de la cirugía ganglionar a que fueron sometidas. Finalmente, aplicamos la herramienta validada como medida de resultado en un ensayo clínico sobre un nuevo tratamiento para el linfedema.

Mucho más allá del trabajo en sí, Montserrat Ferrer me ha guiado por el territorio apasionante de la investigación, con sus intensas etapas de trabajo desde la recogida de datos hasta la escritura y publicación de resultados. He aprendido mucho a su lado, de su conocimiento, su paciencia, su saber hacer, su capacidad de análisis y de síntesis, de su sabiduría para destilar la esencia de un tema y para llevar a buen puerto un proyecto. Todo mi agradecimiento para ella.

También quiero agradecer a mis compañeros del Servei de Medicina Física i Rehabilitació del Parc de Salut Mar, por su colaboración y compañía, que forman la fina trama que sostiene el día a día de mi trabajo: Ferran Escalada, Esther Duarte, Josep M^a Muniesa, Ester Marco, Marta Tejero, Roser Boza, Anna Guillen y el resto del servicio.

Asimismo agradezco a Olatz Garin, Angels Pont y Oriol Cunillera su soporte metodológico.

Finalmente las gracias a mis pacientes, que tan generosamente han colaborado en este trabajo. Ellas le dan el verdadero sentido a esta tesis.

Este trabajo fue parcialmente financiado por una ayuda a la investigación del Instituto de Salud Carlos III, referencia PI06/90070.

Al Julio, el Miquel i la Gemma

SUMARIO

	Página
Introducción	3
1. Epidemiología del cáncer de mama	5
2. Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama	11
3. Impacto de la linfadenectomía axilar en la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama	15
4. Linfedema secundario a tratamiento por cáncer de mama	17
5. Tratamiento del linfedema de extremidad superior	22
6. Medida de la calidad de vida relacionada con la salud en cáncer de mama	25
Justificación	29
Objetivos	35
Hipótesis	39
Artículos publicados	43
1. <i>Belmonte R, Garin O, Segura M, Sanz J, Marco E, Ferrer M. Validación de la versión española del Functional Assessment of Cáncer Therapy Questionnaire for Breast Cancer (FACT-B+4). Med Clin (Barc) 2011;137:685–8.</i>	45
2. <i>Belmonte R, Garin O, Segura M, Pont A, Escalada F, Ferrer M. Quality of life impact of sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer patients. Value Health (accepted on may-2012)</i>	51
3. <i>Belmonte R, Tejero M, Ferrer M, Muniesa JM, Duarte E, Cunillera O, Escalada F. Efficacy of low-frequency low-intensity electrotherapy in the treatment of breast cancer-related lymphoedema: a cross-over randomized trial. Clin Rehabil 2012;26:607–18</i>	77
Resumen global de resultados	91
Discusión	103
Conclusiones finales	121
Bibliografía	127
Apéndice	145

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.Epidemiología del cáncer de mama

El cáncer de mama es el más frecuente entre las mujeres, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. Se ha calculado su incidencia en alrededor de un millón de nuevos casos por año en todo el mundo, aproximadamente un 10% de todos los cánceres diagnosticados (Ferlay et al. 2001). Asimismo es la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres, responsable de unas 375.000 muertes en el mundo en el año 2000 (Ferlay et al. 2001; Bray et al. 2004).

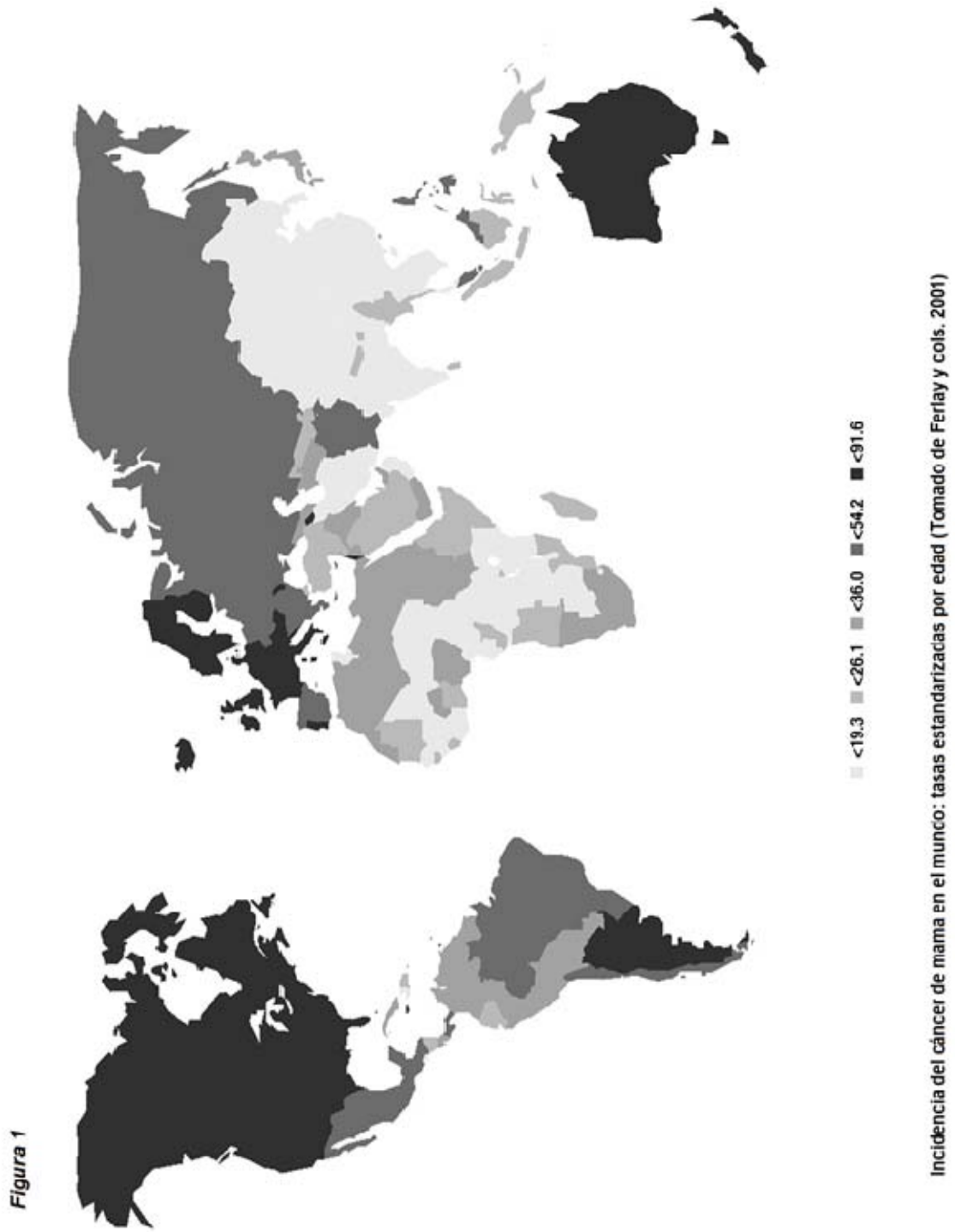
La incidencia del cáncer de mama es distinta en función del área geográfica y de los países. Esta variación regional está influenciada por diversos factores predisponentes como la dieta, el sobrepeso, el estatus socioeconómico, algunos factores relacionados con el estilo de vida occidental, los niveles altos de hormonas femeninas en sangre, la paridad tardía, la menarquia precoz y la menopausia tardía (Sant et al. 2003). Asimismo los países que tienen implementados programas de cribado poblacional presentan mayor incidencia de cáncer de mama.

Los estudios con poblaciones migradas han demostrado que los factores ambientales tienen mayor peso en la incidencia del cáncer de mama que los factores genéticos (Bray et al. 2004). Así, cuando mujeres de poblaciones con bajo riesgo, como las de Asia, migran a países con alto riesgo, como USA, el riesgo de padecer cáncer de mama va aumentando con las sucesivas generaciones (Bray et al. 2004). Este mismo fenómeno se ha observado en mujeres europeas de zonas de bajo riesgo, como Italia o

Portugal, tras migrar a zonas de alto riesgo como Australia (Balzi et al. 1993; Ziegler et al. 1993).

La **Figura 1** muestra las variaciones geográficas de la incidencia del cáncer de mama en el mundo, estimadas en el año 2000. Las tasas más altas de incidencia ocurren en el norte y oeste de Europa, Norte América, Australia y Nueva Zelanda, y en países del sur de Sud América, especialmente Uruguay y Argentina. La incidencia es baja en África, Asia y la mayoría de países de América Central y Sud América. La mortalidad por cáncer de mama dibuja un mapa similar (Ferlay et al. 2001).

El cáncer de mama es el más frecuente en Europa considerando hombres y mujeres juntos (Ferlay et al. 2007). Como en el mundo, en Europa hay claras diferencias geográficas en la incidencia del cáncer de mama, con elevadas tasas en el norte y oeste, mientras las tasas del sur y el este son bajas o intermedias (Bray et al. 2002). Se ha estimado que en 2008 hubo 421.000 nuevos casos en Europa, lo que supone el 13.1% del total de cánceres (Ferlay et al. 2010). La tasa media de incidencia de cáncer de mama europea estandarizada por edad fue de 88.4 casos por 100.000 mujeres (Ferlay et al. 2010). En esta misma estimación, el cáncer de mama habría supuesto la tercera causa de muerte por cáncer (129.000 casos, 7.5%) (Ferlay et al. 2010).



El cáncer de mama en España reproduce el patrón geográfico descrito, de modo que en las regiones del sur la incidencia es menor que en las del norte. La tasa ajustada por edad en el año 2008 fue de 81.1 nuevos casos por 100.000 mujeres (Ferlay et al. 2010), siendo una de las tasas más bajas de Europa. Se ha estimado la incidencia del cáncer de mama en mujeres en España en 22.985 nuevos casos en 2006 (Ferlay et al. 2007). Se ha estimado que las mujeres españolas tienen un riesgo del 6-9% de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida (Ferlay et al. 2007).

Entre las décadas de 1980 y 2000 la incidencia del cáncer de mama en Europa aumentó (tasa de incidencia de 76.0 en 1995 a 88.4 en 2008) (Ferlay et al. 2010). Sin embargo, a partir de principios de los años 2000 se ha ido observando una disminución de la incidencia del cáncer de mama en muchos países desarrollados, como Estados Unidos (Glass et al. 2007; Jemal et al. 2007; Kerlikowske et al. 2007; Ravdin et al. 2007), Canadá (Kliwer et al. 2007), Alemania (Katalinic & Rawal 2008), Australia (Canfell et al. 2008; Kumle 2008), Noruega (Kumle 2008), Francia (Allemand et al. 2008), Italia (Ponti et al. 2007), Reino Unido (Parkin 2009) y Suiza (Bouchardy et al. 2010).

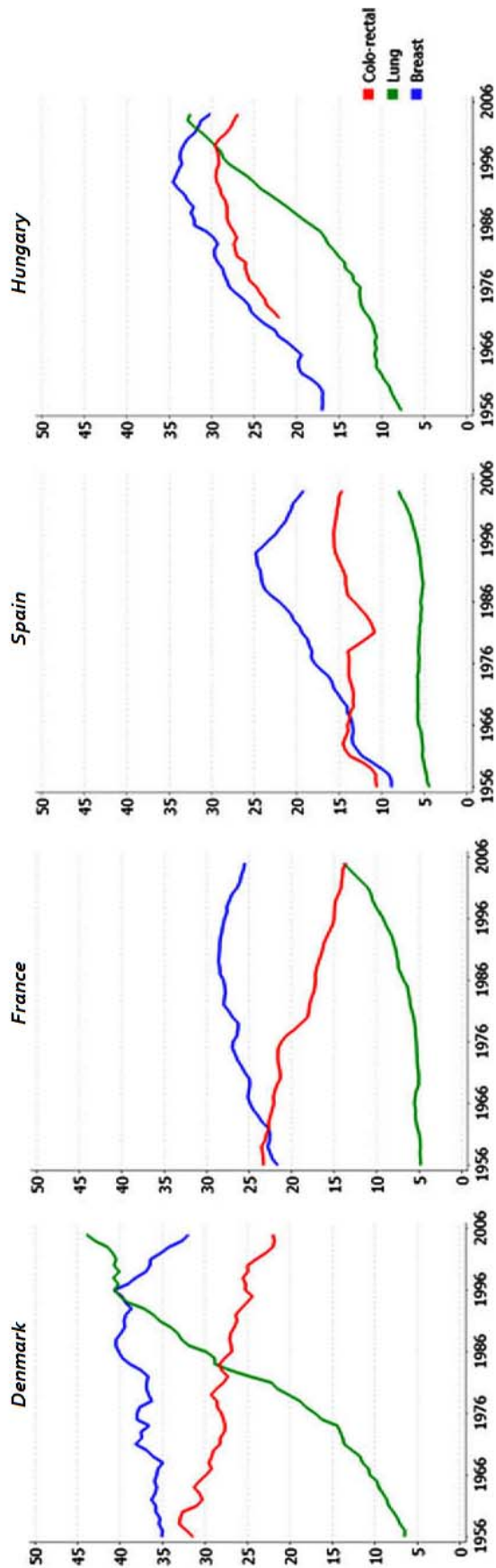
En España, la incidencia del cáncer de mama también experimentó un importante aumento a partir de la década de 1980 (Botha et al. 2003; Parkin & Fernández 2006). Los factores asociados a este marcado aumento fueron el importante declive en la fertilidad (Bosch 1998), el aumento de la prevalencia de obesidad (Haftenberger et al. 2002; Aranceta-Bartrina et al. 2005), la alta prevalencia del estilo de vida sedentario y del consumo de alcohol de la población española (Ministerio de Sanidad y Consumo 2012). También en España se ha detectado recientemente una disminución del

cáncer de mama en mujeres mayores de 45 años, que se ha atribuido a un efecto periodo relacionado con la saturación de los programas de cribado (Pollán et al. 2009).

Por lo que respecta a la mortalidad por cáncer de mama, las tasas han disminuido notablemente desde el inicio de los años 1990 (Verdecchia et al. 2007; Cabanes et al. 2009; Cabanes et al. 2010) (**Figura 2**), de modo que las tasas de mortalidad en Europa son un 11% menores en 2008 de lo que fueron en 1995 (Ferlay et al. 2010). En España la supervivencia actual estimada a los 5 años es del 86% (Chirlaque et al. 2010). Esta mayor supervivencia se ha relacionado con el diagnóstico precoz y las mejoras en el diagnóstico y el tratamiento (Bray et al. 2004; Héry et al. 2008).

El conjunto de alta incidencia y baja mortalidad, hacen que la prevalencia de mujeres que han sido diagnosticadas y tratadas por cáncer de mama sea muy alta. Por esta razón minimizar las secuelas de los tratamientos aplicados y mejorar la calidad de vida de estas pacientes se ha convertido en un objetivo prioritaria en cáncer de mama.

Figura 2.



– Tendencia de las tasas de mortalidad estandarizadas por edad (Europa) de los cánceres colorectal, pulmón y de mama en mujeres en Dinamarca, Francia, España y Hungría (Fuente registro de la OMS, tomado de Ferlay y cols. 2010).

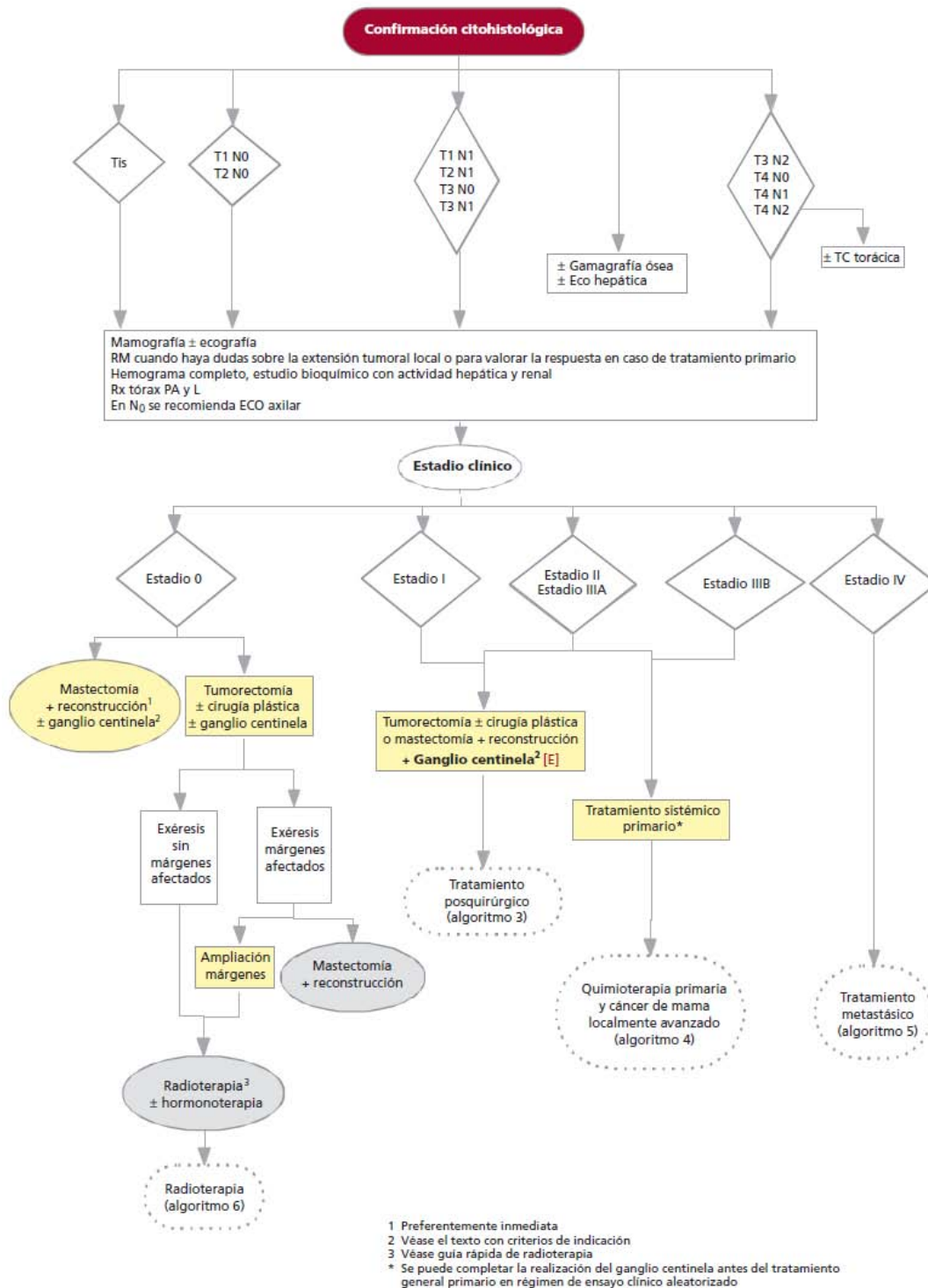
2.Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama

Los pilares del tratamiento del cáncer de mama son la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia y la hormonoterapia. El estadio al diagnóstico, la clasificación TNM y la expresión de los bio-marcadores (fundamentalmente receptores de estrógenos, receptores de progesterona, factor de crecimiento humano HER2) juegan un papel central en la elección del tratamiento (**Figura 3**).

En cuanto a la elección de la técnica quirúrgica, se ha demostrado que con la cirugía conservadora de mama se consigue la misma supervivencia que con la mastectomía (Clarke et al. 2005). Por ello, en la mayoría de casos de cáncer de mama en estadios iniciales (0, I, II y IIIA), se considera que la técnica quirúrgica de elección debe ser la cirugía conservadora de mama (tumorectomía, resección parcial, etc.) (Kaufmann et al. 2010). También se puede aplicar la cirugía conservadora a pacientes a quienes se ha indicado quimioterapia neoadyuvante por presentar tumores inicialmente mayores (Kaufmann et al. 2010). La cirugía conservadora suele requerir la aplicación posterior de radioterapia.

Figura 3

ALGORITMO 2. Estadificación y tratamiento del cáncer de mama



(Tomado Oncoguía Mama, Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques, 2003)

Además de igualar a la mastectomía en supervivencia, con la cirugía conservadora de mama se ha demostrado que mejora la autoimagen de la paciente en comparación con la mastectomía, ya desde los primeros momentos tras la intervención (Arndt et al. 2008). Por otro lado, se esperaba que la cirugía conservadora se relacionara con mejores niveles de calidad de vida relacionada con la salud que la mastectomía, pero al estudiar este aspecto se han obtenido resultados contradictorios. Arndt y cols., con un seguimiento de 5 años, obtuvieron efectivamente mejor calidad de vida en las pacientes tratadas con cirugía conservadora que en las tratadas con mastectomía, e hipotetizaron que para hallar estas diferencias es necesario realizar un seguimiento más allá del primer año tras la cirugía.

La mastectomía sigue siendo una técnica necesaria para el tratamiento del cáncer de mama. Está indicada cuando hay un alto riesgo de recidiva local. Los tumores multicéntricos se consideran una contraindicación relativa de cirugía conservadora, aunque este principio actualmente está en revisión. Otras indicaciones de mastectomía en cáncer de mama son los tumores grandes en mamas pequeñas, la persistencia de los márgenes positivos tras resección, las calcificaciones difusas, la previsión de un resultado cosmético pobre y la contraindicación de la radioterapia. Finalmente, hay pacientes en estadios iniciales de cáncer de mama que eligen la mastectomía como opción personal (Kaufmann et al. 2010).

La afectación ganglionar es uno de los factores pronóstico más importantes en cáncer de mama. En los tumores en estadios iniciales, cuando no se detecta afectación ganglionar axilar ni por palpación ni por estudio ecográfico, la afectación ganglionar se puede determinar por la técnica de

la biopsia selectiva del ganglio centinela. La American Society of Clinical Oncology (Lyman et al. 2005) y la British Association of Surgical Oncology (British 2009) recomiendan la biopsia selectiva del ganglio centinela como método de elección para el estadiaje de pacientes con axila negativa, debido a sus beneficios en términos de morbilidad de la extremidad superior en comparación con la linfadenectomía axilar. Si el ganglio centinela no está afectado se considera que la linfadenectomía axilar no es necesaria (Takei et al. 2007). La técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela permite que un gran número de pacientes conserven sus ganglios axilares, y evitar de este modo los efectos secundarios del vaciamiento ganglionar axilar (Giuliano et al. 1995; Schrenk et al. 2000; Mansel et al. 2006; Wilke et al. 2006; Kootstra et al. 2010). A pesar del uso extendido de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela, la linfadenectomía axilar sigue siendo necesaria en un número importante de pacientes con ganglios afectados.

3. Impacto de la linfadenectomía axilar en la calidad de vida de los pacientes con cáncer de mama.

Muchos estudios han comparado las técnicas de la biopsia selectiva del ganglio centinela y la linfadenectomía axilar, y han demostrado que la biopsia selectiva del ganglio centinela se asocia a menor tiempo de ingreso hospitalario, retorno más rápido a la actividad habitual, menor morbilidad asociada tanto a corto como a largo plazo, tal como infección, seroma, limitación de la movilidad del hombro (Mansel et al. 2006; Langer et al. 2007; Crane-Okada et al. 2008; Husted Madsen et al. 2008; Kootstra et al. 2010), neuropatía y linfedema de la extremidad superior (Kwan et al. 2002; Ahmed et al. 2008).

Sin embargo, existe una cierta controversia sobre si la biopsia selectiva del ganglio centinela comporta o no mejor calidad de vida relacionada con la salud que la linfadenectomía axilar. Muchos de los estudios realizados sobre este aspecto presentan limitaciones metodológicas tales como no contar con una evaluación pre-quirúrgica de la calidad de vida, o no haber sido realizados con instrumentos de medida de la calidad de vida reproducibles y validados. Kootstra y col. (Kootstra et al. 2008), tras una revisión centrada solamente en estudios prospectivos bien diseñados, muestra que no se encontraron diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud entre ambos tratamientos, excepto en el ensayo clínico ALMANAC (Fleissig et al. 2006), que fue el único estudio que mostró mejor calidad de vida en las pacientes sometidas a biopsia selectiva del ganglio centinela que en las pacientes sometidas a linfadenectomía axilar. Para explicar esta discrepancia se ha sugerido que los cuestionarios que fueron utilizados para medir la calidad de vida relacionada con la salud no cubrían

todos los aspectos relevantes de esta área (Janni et al. 2001; Peintinger et al. 2003). Todos los estudios que utilizaron instrumentos genéricos como el SF-36 o el EORTC-QLQ-C30 no encontraron diferencias en la calidad de vida entre ambos tratamientos, mientras que con el ensayo clínico ALMANAC se hallaron diferencias utilizando el cuestionario FACT-B+4, específico de localización tumoral.

4. Linfedema secundario a tratamiento por cáncer de mama.

Las alteraciones más importantes de la extremidad superior tras cirugía por cáncer de mama son la pérdida de fuerza, la limitación de la movilidad, el dolor y el linfedema (Ahmed et al. 2008).

El linfedema es actualmente la complicación principal del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama debido a su incidencia y a su cronicidad. La incidencia de linfedema secundario tras cáncer de mama varía ampliamente debido a la diversidad de criterios diagnósticos y de métodos de medida utilizados. Así la incidencia va entre el 5 y el 56% durante los dos primeros años tras el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama (Petrek & Heelan 1998; Tengrup et al. 2000; Harris et al. 2001; Ozaslan & Kuru 2004; Lee et al. 2008; Shih et al. 2009).

El linfedema es un aumento anormal del líquido linfático en el espacio extracelular debido a una insuficiencia en el transporte y el drenaje del sistema linfático (International Society of Lymphology 2009). Se produce cuando la capacidad de transporte del sistema linfático cae por debajo de la carga generada por el filtrado microvascular. Este filtrado contiene proteínas y células que han pasado de los vasos terminales al intersticio. El aumento de volumen o hinchazón se produce por el acúmulo en el intersticio de: agua, proteínas plasmáticas, células y productos de degradación celular. Este proceso provoca a la larga cambios en el espacio intersticial que tiende a la fibrosis (International Society of Lymphology 2009).

El linfedema es una condición crónica, generalmente no curable, y por ello suele requerir atención médica y soporte psicosocial durante toda la vida.

Como en otras enfermedades crónicas el autocuidado y la adherencia del paciente al tratamiento es imprescindible.

Si no se controla la evolución del linfedema, el volumen tiende a crecer y la función linfática tiende a empeorar. La estasis del líquido que se produce en el espacio intersticial favorece las infecciones como linfangitis y celulitis de repetición. Éstas a su vez provocan cambios inflamatorios que aumentan la fibrosis en el espacio intersticial. Se cierra un círculo vicioso en que el edema cada vez es más difícil de contener y las complicaciones más difíciles de prevenir y con más riesgo para el paciente. Van apareciendo cambios tróficos en la piel, que se endurece. En estadios evolucionados el aspecto de la piel junto al gran aumento de volumen provoca lo que se ha dado en llamar elefantiasis del miembro afecto. Finalmente, el linfedema crónico puede evolucionar a un tumor poco frecuente pero altamente agresivo, el linfangiosarcoma o síndrome Stewart-Treves. La malignización del linfedema a linfangiosarcoma se ha observado en aproximadamente 0.03% de los casos (STEWART & TREVES 1948; Kuten et al. 1985; 2003; Ocaña et al. 2006; 2009; Styring et al. 2010; Wierzbicka-Hainaut & Guillet 2010).

El linfedema en el cáncer de mama se atribuye fundamentalmente a la exéresis de los ganglios linfáticos y la radioterapia. Otros factores asociados con el riesgo de presentar linfedema tras cirugía por cáncer de mama son el sobrepeso (Petrek et al. 2001; Clark et al. 2005; Paskett et al. 2007; Meeske et al. 2009; Goldberg et al. 2010; Helyer et al. 2010; Kwan et al. 2010; Ahmed et al. 2011; Ridner et al. 2011; Soran et al. 2011), la quimioterapia, y las complicaciones postquirúrgicas como el hematoma o el seroma (Agrawal et al. 2006; Golshan & Smith 2006). Recientemente se ha propuesto que el riesgo variaría en función de la combinación de la

exposición a los diversos factores de riesgo (Norman et al. 2010). En cuanto a las técnicas quirúrgicas, la linfadenectomía axilar se asocia a mayor riesgo de linfedema que la biopsia selectiva del ganglio centinela, y la mastectomía se asocia a mayor riesgo de linfedema que la tumorectomía. Goldberg y cols. (Goldberg et al. 2010) sugieren que sería la extensión del daño quirúrgico sobre el tejido linfático lo que determinaría el mayor riesgo de presentar linfedema en las pacientes con cáncer de mama.

El linfedema relacionado con cáncer de mama aparece más frecuentemente durante los primeros 12 meses tras la cirugía, pero puede aparecer en cualquier momento, hasta muchos años después de la cirugía (Johansson et al. 2002). Clínicamente se presenta con un aumento de volumen de la extremidad superior y síntomas como la tensión, las disestesias, la pesadez del miembro y el dolor. Al inicio puede revertir espontáneamente, pero una vez instaurado, su evolución natural es hacia la cronicidad, el aumento de volumen y las complicaciones, como las infecciones de repetición. El diagnóstico se establece fundamentalmente por la clínica. Entre las exploraciones complementarias, la más importante para el estudio del linfedema es la linfografía. Se realiza mediante la inyección de un isótopo radiactivo (normalmente tecnecio 99) que da información anatómica sobre el estado de las vías y ganglios linfáticos, así como información funcional sobre como circula la linfa y a qué velocidad.

El diagnóstico clínico del linfedema se basa en el aumento de volumen de la extremidad, el aumento del grosor del pliegue subcutáneo, la tensión de la piel y los síntomas como las disestesias, la pesadez y el dolor en el miembro superior. En el linfedema relacionado con cáncer de mama, se utiliza la extremidad superior contralateral como referencia. La medida

cuantitativa del linfedema es necesaria para determinar la severidad, controlar la evolución y la respuesta a las terapias.

Para medir el linfedema el método más preciso es el desplazamiento del agua (Petrek et al. 2000; Megens et al. 2001; Sander et al. 2002). Se sumerge la extremidad afecta en un recipiente con agua; el agua desplazada dará la medida del volumen total de la extremidad. Este volumen se compara con el volumen de la extremidad contralateral y la diferencia dará la medida del linfedema. Los inconvenientes de este método son fundamentalmente la dificultad en determinar el nivel exacto de inmersión, el tiempo que consume su aplicación y el manejo higiénico. Otros métodos como la perimetría o la medición por rayos infrarrojos requieren equipamientos costosos, no habituales fuera de los laboratorios de investigación (Casley-Smith 1994; Stanton et al. 1997).

En la práctica clínica habitual el método más utilizado para medir el linfedema es el de los perímetros. Consiste en medir los perímetros de la extremidad afecta y compararlos con los perímetros de la extremidad contralateral. En general se acepta que debe haber una diferencia igual o mayor de 2 cm en la medida de alguno de los perímetros entre ambas extremidades para diagnosticar linfedema. Por otro lado, si el peso de la paciente se mantiene estable, también se pueden comparar los perímetros actuales con los obtenidos en controles previos de la misma extremidad para establecer el diagnóstico clínico de linfedema.

A partir de los perímetros se puede calcular el volumen de la extremidad, siendo la fórmula del cono truncado la más adecuada, con menor error estándar de medida (Sander et al. 2002). Con esta aproximación Taylor y cols. describieron un método para calcular el volumen de la extremidad

midiendo los perímetros establecidos en 7 puntos a partir de referencias anatómicas, y demostraron su fiabilidad y reproducibilidad (Taylor et al. 2006).

El linfedema, conjuntamente con la fatiga, el dolor y los síntomas menopáusicos, afecta negativamente la calidad de vida relacionada con la salud en las pacientes con cáncer de mama (Velanovich & Szymanski 1999; Beulac et al. 2002; Kwan et al. 2002; Ridner 2005; Pyszczel et al. 2006; Janz et al. 2007; Ahmed et al. 2008)

Las mujeres con linfedema presentan más alteraciones funcionales, peor ajuste emocional, más ansiedad y más depresión que la población general (Morgan et al. 2005). Dawes y cols. (Dawes et al. 2008) mostraron que las pacientes que desarrollan linfedema tienen más discapacidad, limitación de la actividad y restricción de la participación. La falta de conocimiento de los profesionales sanitarios respecto al linfedema y la escasa información facilitada a los pacientes, han sido identificados como factores que empeoran la calidad de vida relacionada con la salud en estas pacientes (Morgan et al. 2005).

El reconocimiento de la importancia del linfedema en las pacientes con cáncer de mama es relativamente reciente y es necesario conocer su impacto y evaluar la eficacia de las medidas preventivas o terapéuticas que se adopten. En concreto en España se ha identificado la necesidad de realizar más investigación sobre la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cáncer de mama (Delgado-Sanz et al. 2011).

5. Tratamiento del linfedema de extremidad superior

Una vez instaurado, el linfedema no tiene tratamiento curativo pero puede ser controlado como una enfermedad crónica, evitando o minimizando sus complicaciones. El tratamiento de elección es la terapia física compleja, que consiste en el cuidado de la piel, ejercicios, el drenaje linfático manual y medidas de compresión (International Society of Lymphology 2003, 2006; National Lymphedema Network 2006) .

El cuidado de la piel se basa en una correcta higiene, prevención de las heridas, quemaduras, picaduras de insecto o cualquier lesión sobre la piel. Los ejercicios actúan por un lado con el efecto de compresión que la contracción muscular ejerce directamente sobre el sistema linfático, y por otro lado, la contracción diafragmática genera una presión negativa en la cavidad torácica que provoca un efecto centrípeto de aspirado en el sistema linfático.

El drenaje linfático manual provoca un re-direccionamiento del flujo linfático, desde las áreas congestionadas a otras áreas con ganglios linfáticos funcionales. El masaje de drenaje linfático se utiliza en la fase inicial o reductiva del tratamiento del linfedema y puede también utilizarse en la fase de mantenimiento (2003; McNeely et al. 2004; NLN 2006; Moseley et al. 2007; 2009; Karki et al. 2009)

El vendaje multicapa de baja elasticidad y las prendas de presoterapia, son las medidas de compresión más importantes. Su efecto se consigue mediante un gradiente de presión mayor en las zonas distales, que decrece hacia las zonas proximales. El vendaje multicapa se utiliza tanto en la fase

inicial como en la fase de mantenimiento. Las prendas de presoterapia se utilizan como medida de mantenimiento.

Otras terapias como el laser de baja intensidad o la electroterapia han sido utilizadas en el tratamiento del linfedema tras cáncer de mama (Jahr et al. 2008; Kozanoglu et al. 2009), a pesar de que no hay evidencia sobre su efectividad. Jahr y cols. utilizaron campos electrostáticos intermitentes de baja intensidad y muy baja frecuencia para estimular el flujo linfático provocando una vibración profunda (Jahr et al. 2008). En este estudio los autores reportaron que se conseguía aliviar el dolor y disminuir la hinchazón en pacientes con linfedema de mama tras cáncer de mama.

Ricci (Ricci 2005) evaluó los efectos del tratamiento del linfedema mediante corrientes de baja frecuencia y baja intensidad, que actuarían activando las estructuras biológicas de la linfa a través de un proceso de bio-resonancia. Aplicó la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad a 50 pacientes con linfedema y utilizó la linfoescintigrafía para evaluar el efecto. El estudio concluyó que el tratamiento estimulaba el flujo linfático, activaba los ganglios linfáticos apicales y reducía el reflujo linfático hacia la periferia. Asimismo informó que la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad fue útil para disminuir el volumen y la sensación de pesadez que relataban las pacientes. El estudio de Ricci supone la primera información publicada sobre los efectos de los campos eléctricos en el linfedema de extremidad superior e inferior. No identificamos ningún otro estudio que evaluara la eficacia del tratamiento del linfedema con electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad en cuanto a la mejora de los signos, los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud.

Se ha hecho énfasis en la necesidad de realizar ensayos clínicos controlados para conocer qué intervenciones pueden disminuir el impacto del linfedema en la calidad de vida relacionada con la salud de las pacientes con cáncer de mama (Ahmed et al. 2008). La cuantificación de este impacto es una medida de resultado importante para evaluar las medidas preventivas o terapéuticas del linfedema (Morgan et al. 2005).

6. Medida de la calidad de vida relacionada con la salud en cáncer de mama

La calidad de vida relacionada con la salud es actualmente uno de los principales indicadores de resultados en salud de las medidas de cuidado y tratamiento del cáncer (Delgado-Sanz et al. 2011).

La calidad de vida relacionada con la salud es la medida de la percepción de diferentes aspectos del bienestar que percibe el paciente en el contexto de su enfermedad o tratamiento (Ebrahim 1995). Se trata de un constructo multidimensional que incluye la percepción positiva y negativa de diversas dimensiones tales como la salud física, emocional, social y cognitiva. Incluye también aspectos como los síntomas y la somatización (Osoba 1994). La calidad de vida relacionada con la salud está en parte modulada por aspectos culturales y de la atención sanitaria, motivo por el cual los estudios realizados en diferentes ámbitos o países, pueden mostrar diferencias (Delgado-Sanz et al. 2011).

En el caso del cáncer de mama, la gravedad de la enfermedad y el tratamiento aplicado (cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia o una combinación de las cuatro), tienen una clara influencia en la percepción subjetiva de la enfermedad. Los efectos en la calidad de vida relacionada con la salud están también modulados por los rasgos de personalidad, recursos personales, soporte familiar y social disponible y percibido (Delgado-Sanz et al. 2011), así como por la potente asociación cultural entre la mama y la autoestima y sexualidad de las mujeres (Ganz et al. 1998).

La calidad de vida relacionada con la salud en cáncer de mama ha sido ampliamente estudiada en otros países (Montazeri 2008). Delgado-Sanz y cols. en una revisión sobre los estudios de calidad de vida realizados con mujeres con cáncer de mama en España, identificaron solo una docena de estudios de buena o excelente calidad, con un total de 2236 mujeres. Entre otras conclusiones, remarcaron la clara insuficiencia de información disponible en cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cáncer de mama en España, y la necesidad de promover más investigación científica al respecto (Delgado-Sanz et al. 2011).

Entre los cuestionarios diseñados específicamente para medir la calidad de vida relacionada con la salud de las pacientes con cáncer de mama, los más aceptados son el Functional Assessment of Cancer Therapy Questionnaire for Breast Cancer (FACT-B+4) (Brady et al. 1997; Coster et al. 2001), y el European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast specific (EORTC QLQ-BR23) (Sprangers et al. 1996). Por otra parte, sólo estos dos cuestionarios disponen de una escala específica de extremidad superior que evalúa los síntomas o déficits producidos por el linfedema (Wilson et al. 2005). No hay acuerdo sobre cuál es el instrumento de elección para medir la calidad de vida relacionada con la salud en las pacientes con cáncer de mama, y su capacidad para evaluar el impacto del linfedema en estas pacientes es bastante desconocida (Sitzia & Sobrido 1997; Wilson et al. 2005).

El FACT-B+4 forma parte de los cuestionarios del Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT). Se trata de un sistema de cuestionarios de calidad de vida específicos para cáncer autoadministrados y multidimensionales, en que cada ítem tiene 5 opciones de respuesta, graduadas en una escala de

Likert. Las puntuaciones mayores suponen mejor calidad de vida. El FACT-G constituye el núcleo genérico común, siendo válido para pacientes con cáncer de cualquier localización tumoral (Brady et al. 1997). Contiene 27 ítems agrupados en 4 dimensiones: Bienestar Físico (Physical wellbeing), Emocional (Emotional wellbeing), Social (Social wellbeing), y Funcional (Functional wellbeing). El FACT-B es el módulo específico para el cáncer de mama (Breast Cancer Subscale) que contiene 9 ítems.

Posteriormente al desarrollo del FACT-B, se le añadieron 4 ítems, FACT-B+4, dirigidos a valorar el impacto de la morbilidad de la extremidad superior tras el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama (Coster et al. 2001). Para analizar los resultados del FACT-B+4 se deben seguir los algoritmos de cálculo recomendados por el grupo que lo desarrolló (Brady et al. 1997). Se obtienen las puntuaciones para cada escala y las siguientes puntuaciones resumen: el FACT-G mediante el sumatorio de las 4 escalas genéricas (Bienestar Físico, Bienestar Emocional, Bienestar Social y Bienestar Funcional). El FACT-B, que se obtiene sumando al anterior la escala del módulo específico de Cáncer de Mama. El Trial Outcome Index (TOI) se obtiene mediante el sumatorio de las escalas de Bienestar Físico, Bienestar Funcional y Cáncer de Mama.

El FACT-B+4 demostró una buena consistencia interna (coeficiente alfa de Cronbach 0.62-0.88), alta reproductibilidad test-retest (CCI 0.97), y buena capacidad de discriminar entre las pacientes que presentan linfedema y las que no; motivo por el cual se considera útil en el seguimiento longitudinal de pacientes tras cirugía de cáncer de mama (Coster et al. 2001). El FACT-B+4 ha sido ampliamente utilizado para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cáncer de mama.

El FACT-B+4 está disponible en diversos idiomas, entre ellos el español. Se tradujo con el método interactivo de traducción-retrotraducción, y fue revisada por profesionales de la salud bilingües y testada en un grupo de 500 pacientes hispanos de USA y Puerto Rico (Bonomi et al. 1996). Sin embargo, no se había publicado ningún estudio de validación en población española.

**JUSTIFICACIÓN
DE LA UNIDAD TEMÁTICA**

JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA

Esta tesis presentada como compendio de publicaciones es el resultado del proyecto titulado “Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cáncer de mama sometidas a linfadenectomía axilar y en pacientes con linfedema tras tratamiento quirúrgico por cáncer de mama”, financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI06/90070). De los tres artículos que conforman la tesis, dos forman parte de las publicaciones vinculadas al citado proyecto.

Dada la escasa evidencia internacional sobre el impacto de la linfadenectomía axilar y del linfedema en la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama, así como la falta de estudios en nuestro medio, este proyecto aporta información relevante a nivel internacional sobre los resultados de salud del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, información de nuestro entorno, así como una evaluación de las características métricas (validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio) de la versión española del cuestionario FACT-B+4, una herramienta válida para medir la calidad de vida en estas pacientes.

Además de los dos artículos relacionados con el proyecto citado, se ha continuado avanzando en esta línea de investigación y la tesis incluye un tercer artículo que describe un ensayo clínico cruzado y aleatorizado, diseñado para evaluar la eficacia de un nuevo tratamiento para el linfedema, y que tiene como medida de resultado los cambios en el volumen del linfedema y en la calidad de vida. Este tercer artículo es un ejemplo de la aplicabilidad que el instrumento validado tiene en la investigación, y abre nuevas opciones terapéuticas para las pacientes con linfedema relacionado con cáncer de mama.

La versión española del Functional Assessment of Cancer Therapy Questionnaire for Breast Cancer (FACT-B+4).

El FACT-B+4 es un cuestionario de calidad de vida específico de cáncer de mama, validado y ampliamente utilizado en todo el mundo. Tiene una escala específica para extremidad superior que ha sido validada también para su uso en linfedema relacionado con el cáncer de mama. Existe una versión en español que se testó con pacientes hispanos de USA y de Puerto Rico, pero no había estudios que evaluaran sus características métricas en población española.

Calidad de vida en pacientes con cáncer de mama sometidas a biopsia selectiva del ganglio centinela o linfadenectomía axilar.

El aumento de la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama ha comportado que los efectos adversos y complicaciones que provocan los tratamientos aplicados hayan ganado protagonismo, y su control sea un objetivo prioritario en cáncer de mama.

La calidad de vida relacionada con la salud es uno de los principales indicadores para mejorar el cuidado y evaluar los nuevos tratamientos en las pacientes con cáncer de mama. En una revisión sistemática de la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama en España, se concluyó que este campo estaba poco desarrollado en nuestro medio, había poca información de calidad disponible, y se aconsejaba la realización de estudios y su publicación (Delgado-Sanz et al. 2011).

La biopsia selectiva del ganglio centinela ha demostrado ser una técnica idónea para el estadiaje del cáncer de mama en los estadios iniciales. Sin

embargo, no hay resultados concluyentes en cuanto a que la biopsia selectiva del ganglio centinela comporte mejor calidad de vida comparada con la linfadenectomía axilar. Muchos de los estudios realizados presentan limitaciones metodológicas, como no contar con una evaluación prequirúrgica de la calidad de vida, o no haber utilizado instrumentos de medida de la calidad de vida validados y reproducibles. Kootstra y cols.,(Kootstra et al. 2008), señalaron que la mayoría de estudios prospectivos bien diseñados no encontraron diferencias en la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama tratadas con ambas técnicas, excepto el estudio ALMANAC (Fleissig et al. 2006), que mostró mejor calidad de vida en el grupo sometido a biopsia selectiva del ganglio centinela. Para explicar esta discrepancia se ha sugerido que los cuestionarios genéricos no llegaban a cubrir todos los aspectos relevantes (Janni et al. 2001; Peintinger et al. 2003), dado que todos los estudios utilizaron instrumentos genéricos de calidad de vida, mientras que en el ALMANAC se utilizó el FACT-B+4, específico para cáncer de mama.

Eficacia de la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad en el tratamiento del linfedema relacionado con cáncer de mama.

El linfedema es la complicación más importante de la cirugía de cáncer de mama. Es una condición crónica que tiende a progresar y que provoca una importante morbilidad física, funcional y psicosocial a las pacientes. A pesar de no ser curable, se puede controlar con terapia física compleja que consiste en el cuidado adecuado de la piel, el ejercicio, las medidas de contención y el drenaje linfático manual (NLN 2006; 2009). Estudios recientes de tratamiento del linfedema con electroterapia han mostrado

disminución del volumen y la sensación de pesadez (Ricci 2005; Jahr et al. 2008), pero hay muy poca información disponible al respecto y no se ha publicado ningún ensayo clínico para evaluar su eficacia.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivos principales:

- Evaluar el impacto de la linfadenectomía axilar y la biopsia selectiva del ganglio centinela en la calidad de vida relacionada con la salud de las pacientes con cáncer de mama incidente, en cada uno de los estadios post-quirúrgicos.
- Evaluar el impacto de la linfadenectomía axilar y la biopsia selectiva del ganglio centinela en la morbilidad de la extremidad superior de las pacientes con cáncer de mama.
- Comparar la eficacia de la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad con el drenaje linfático manual en el tratamiento del linfedema relacionado con cáncer de mama.

Objetivo secundario:

- Evaluar la aceptabilidad y las características métricas (fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio) de la versión española del FACT-B+4 en pacientes con cáncer de mama sometidas a biopsia selectiva del ganglio centinela o linfadenectomía axilar, y en las pacientes con linfedema de la extremidad superior tras cirugía por cáncer de mama.

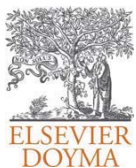
HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

- El tratamiento del cáncer de mama con biopsia selectiva del ganglio centinela produce menor impacto sobre la calidad de vida relacionada con la salud que la linfadenectomía axilar.
- Durante el primer año tras el tratamiento con biopsia selectiva del ganglio centinela o linfadenectomía axilar, se produce una recuperación progresiva de los niveles de calidad de vida previos a la cirugía.
- La morbilidad de la extremidad superior tras cirugía por cáncer de mama provoca un impacto relevante en la calidad de vida de las pacientes.
- Para evaluar correctamente el impacto de la morbilidad de la extremidad superior en la calidad de vida en pacientes intervenidas por cáncer de mama, se requieren cuestionarios específicos que incluyan una escala de extremidad superior.
- En el tratamiento del linfedema relacionado con cáncer de mama, la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad produce mejores resultados que el drenaje linfático manual en la reducción del volumen y los síntomas relacionados.

ARTÍCULOS PUBLICADOS

- 1. Belmonte R, Garin O, Segura M, Sanz J, Marco E, Ferrer M.
*Validación de la versión española del Functional Assessment of Cáncer
Therapy Questionnaire for Breast Cancer (FACT-B+4). Med Clin (Barc)*
*2011;137:685–8.***



Original breve

Validación de la versión española del Functional Assessment of Cancer Therapy Questionnaire for Breast Cancer (FACT-B+4)

Roser Belmonte Martínez^{a,b,*}, Olatz Garin Boronat^{c,d}, Marcel Segura Badía^e, Javier Sanz Latiesas^f, Ester Marco Navarro^a y Montserrat Ferrer Fores^{c,d,g}

^a Servei de Medicina Física i Rehabilitació, Hospital Mar-Esperança, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

^b Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

^c IMIM Institut de Recerca Hospital del Mar, Barcelona, España

^d CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, España

^e Servei de Cirurgia General i Aparell Digestiu, Hospital Mar-Esperança, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

^f Servei d'Oncologia Radioteràpica, Hospital Mar-Esperança, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

^g Departament de Pediatria, Obstetricia i Ginecologia, i de Medicina Preventiva de la Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de junio de 2010

Aceptado el 25 de noviembre de 2010

On-line el 21 de marzo de 2011

Palabras clave:

Cáncer de mama

Linfedema

Calidad de vida

RESUMEN

Fundamento y objetivos: Evaluar la aceptabilidad, fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio de la versión en español del cuestionario FACT-B+4 para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en cáncer de mama.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo con 2 muestras: pacientes con cáncer de mama incidente (n = 104) evaluadas antes y después de la cirugía; y pacientes con linfedema crónico de la extremidad superior (n = 30) evaluadas dos veces en 7 días. La CVRS se evaluó mediante el SF-36 y el FACT-B+4.

Resultados: Los coeficientes de fiabilidad fueron $\geq 0,7$ para la mayoría de las puntuaciones. Las puntuaciones de Bienestar Físico, Cáncer de Mama, Extremidad Superior y TOI discriminaron entre pacientes con y sin quimioterapia ($p < 0,05$), mientras que la escala de Extremidad Superior discriminó entre pacientes con y sin linfadenectomía ($p < 0,001$). En la submuestra de empeoramiento, el FACT-B+4 detectó cambios en Bienestar Físico, Emocional, Funcional, Extremidad Superior y en el sumario TOI.

Conclusiones: Las características métricas de la versión española del FACT-B+4 son similares a las del cuestionario original y apoyan su equivalencia, avalando su idoneidad para ser utilizado en nuestro país o en estudios internacionales.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Functional Assessment of Cancer Therapy Questionnaire for Breast Cancer (FACT-B+4). Spanish version validation

ABSTRACT

Background and objectives: To evaluate the acceptability, reliability, validity, and sensitivity to change of the Spanish version of the FACT-B+4 questionnaire, designed to assess the health related quality of life (HRQL) in breast cancer.

Patients and methods: Prospective study with 2 samples: patients with incident breast cancer (n = 104) evaluated before and after surgery; and patients with chronic lymphedema of the upper extremity (n = 30), evaluated twice in 7 days. HRQL was assessed using the generic instrument SF-36 and the specific one FACT-B+4.

Results: Reliability coefficients were ≥ 0.7 for most scores. The Physical wellbeing, Breast Cancer, Arm and TOI scores discriminated between patients with and without chemotherapy ($p < 0.05$), while the Arm scale discriminated between patients with and without axillary surgery ($p < 0.001$). In the worsening sub-sample, the FACT-B+4 detected changes in Physical, Emotional and Functional Wellbeing, and TOI scores.

Keywords:

Breast cancer

Lymphedema

Quality of life

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rbelmonte@parcdesalutmar.cat (R. Belmonte Martínez).

Conclusions: The metric characteristics of the Spanish version of the FACT-B+4 are similar to the original questionnaire and support its equivalence, documenting its suitability for use in our country or in international studies.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El FACT-B+4¹ es un cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) específico para pacientes con cáncer de mama. Los cuestionarios del sistema FACT para pacientes con cáncer han sido ampliamente utilizados en España². Sin embargo, no hemos encontrado estudios publicados sobre las características métricas del FACT en pacientes españoles. Los objetivos de este estudio fueron evaluar la aceptabilidad, fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio de la versión española del FACT-B+4 en pacientes con cáncer de mama incidente y en pacientes con linfedema crónico de extremidad superior.

Material y métodos

Siguiendo el diseño de la validación de la versión original del FACT-B+4¹, se realizó un estudio prospectivo observacional con 2 muestras: 1) pacientes con cáncer de mama incidente a las que se les había indicado tratamiento quirúrgico, que fueron evaluadas antes de la cirugía, al mes, a los 6 y a los 12 meses; y 2) pacientes con linfedema crónico de la extremidad superior secundario a cáncer de mama, que fueron evaluadas en dos ocasiones separadas 7 días entre sí. El estudio se llevó a cabo en un hospital universitario. Se obtuvo la autorización del comité de ética en investigación clínica y el consentimiento informado escrito de todas las participantes.

Variables

Se recogieron características del tumor, de los tratamientos, y síntomas de la extremidad superior afectada. La CVRS se evaluó mediante el FACT-B+4 (disponible en la web³) y el cuestionario de salud SF-36 versión 2^{4,5}. El módulo general FACT-G mide 4 dimensiones del bienestar (Físico, Emocional, Social y Funcional) que con las escalas específicas de Cáncer de Mama y Extremidad Superior, forman el FACT-B+4. Las opciones de respuesta son tipo Likert de 5 niveles. Las puntuaciones de las escalas se calcularon sumando los ítems después de imputar las respuestas faltantes (cuando éstas eran inferiores al 50% de los ítems que componen la escala). Se obtienen también tres puntuaciones sumario: el FACT-G

mediante el sumatorio de las 4 escalas genéricas; el FACT-B añadiendo la escala de Cáncer de Mama; y el Trial Outcome Index (TOI) mediante el sumatorio de las escalas de Bienestar Físico, Bienestar Funcional y Cáncer de Mama³. Puntuaciones más altas indican mejor CVRS y se ha definido la Mínima Diferencia Importante (MDI) para las puntuaciones del FACT-G (5 puntos), la escala de Cáncer de Mama (2 puntos), el FACT-B (7 puntos) y el TOI (5 puntos)⁶.

Dado que existe la versión en español del FACT cuya adaptación lingüística se llevó a cabo en población de EE.UU. y Puerto Rico⁷, se realizó la evaluación de la validez de contenido mediante entrevistas individuales a 10 mujeres españolas con cáncer de mama y un panel de expertos. Dicha evaluación indicó que no era necesario realizar cambios en la versión disponible.

Basándonos en el estudio de Coster et al¹, se calculó que era necesario incluir 126 pacientes (asumiendo que la muestra de linfedema crónico representaría 1/3 del total) para detectar una diferencia de 3 puntos entre las dos muestras, con una potencia del 80% y nivel de significación del 5%.

Análisis

Se examinó la distribución de las puntuaciones, el porcentaje de pacientes con puntuaciones faltantes, y los efectos techo y suelo en la muestra de pacientes incidentes. La fiabilidad se evaluó mediante el coeficiente alfa de Cronbach de consistencia interna y el coeficiente de correlación intraclase (CCI) de reproducibilidad⁸. Este último se calculó a partir de las dos evaluaciones en la muestra de pacientes con linfedema crónico (test-retest).

Para evaluar la validez de constructo basada en "grupos conocidos", se compararon las puntuaciones de CVRS de: 1) las pacientes que habían recibido quimioterapia con las que no la habían recibido (mediante prueba U de Mann-Whitney), en la evaluación de los 6 meses; y 2) la muestra de linfedema crónico con la muestra de pacientes con cáncer de mama incidente un año después de la cirugía (mediante prueba de Kruskal-Wallis). Para evaluar la sensibilidad al cambio se seleccionó la submuestra de pacientes con cáncer de mama incidente que habían empeorado en alguno de los síntomas del brazo (dolor, disestesias, pesadez, tensión-hinchazón y déficit neurológico). Se compararon las

Tabla 1

Distribución de las puntuaciones del FACT-B+4 en la muestra de pacientes con cáncer de mama incidente (n=104) en la evaluación inicial, y test-retest en la muestra de pacientes con linfedema crónico (n=30)

	Pacientes con cáncer de mama incidente (n=104)							Pacientes con linfedema (n=30)		
	n° de ítems	Sin puntuación (%)	Rango teórico	Efecto suelo ^a (%)	Efecto techo ^a (%)	Media (DE)	Alfa de Cronbach	1ª evaluación media (IC95%)	2ª evaluación media (IC95%)	CCI
Escalas FACT-B+4										
Bienestar Físico	7	2,9	0-28	0,0	21,8	24,2 (4,1)	0,75	22,9 (21,3-24,6)	22,3 (20,5-24,1)	0,80
Bienestar Social	7	5,8	0-28	1,0	16,3	22,2 (5,2)	0,75	22,5 (21,0-24,0)	20,4 (18,2-22,7)	0,40
Bienestar Emocional	6	4,8	0-24	2,0	0,0	13,9 (4,9)	0,69	17,2 (15,9-18,5)	16,3 (14,8-17,8)	0,61
Bienestar Funcional	7	4,8	0-28	0,0	1,0	18,1 (5,4)	0,92	17,9 (15,7-20,0)	16,9 (14,7-19,2)	0,79
Cáncer de Mama	9	5,8	0-36	0,0	0,0	21,9 (5,1)	0,52	20,3 (18,2-22,3)	21,7 (20,0-23,3)	0,69
Extremidad Superior	5	15,4	0-20	0,0	67,0	18,8 (3,1)	0,89	14,2 (12,8-15,7)	13,7 (12,0-15,3)	0,88
Sumarios FACT-B+4										
FACT-G	27	8,7	0-108	0,0	0,0	78,3 (14,0)	0,88	81,2 (76,3-86,1)	76,8 (71,1-82,5)	0,72
FACT-B	36	8,7	0-144	0,0	0,0	100,2 (16,9)	0,90	101,5 (95,2-107,8)	98,7 (92,1-105,2)	0,75
TOI	23	6,7	0-92	0,0	0,0	64,2 (11,6)	0,82	61,1 (56,2-65,9)	60,9 (56,1-65,69)	0,83

CCI: coeficiente de correlación intraclase.

^a Efectos suelo y techo (porcentaje de pacientes con la puntuación teórica mínima y máxima, respectivamente).

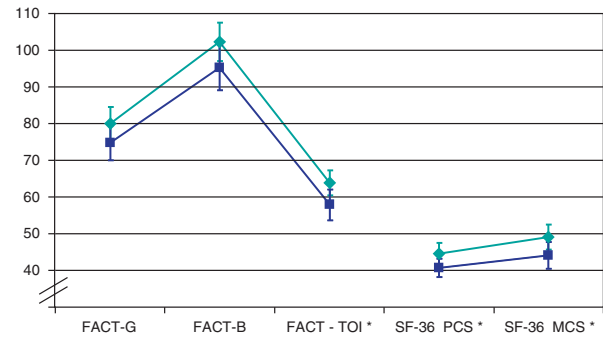
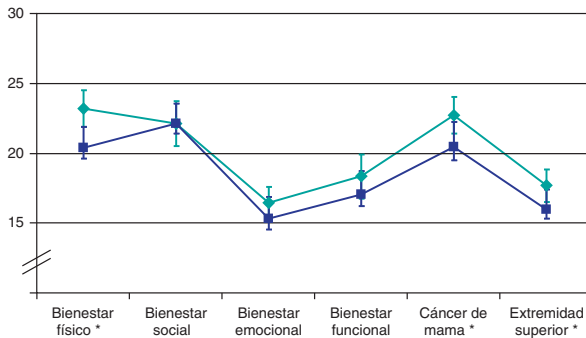
puntuaciones de la evaluación pre y poscirugía (al mes de seguimiento) mediante la prueba de Wilcoxon de medidas repetidas.

Resultados

La edad media fue de 59 años en las pacientes con cáncer de mama incidente y de 65 en las de linfedema crónico. La mayoría

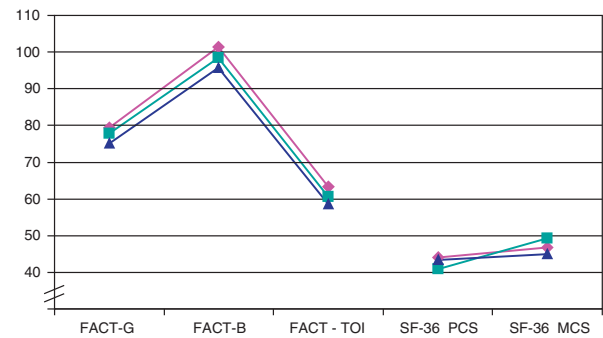
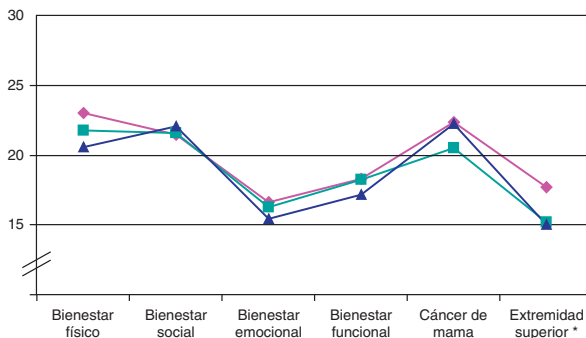
de pacientes incidentes presentaron un tumor en estadio T1 (65,4%), N0 (75%), tratado con tumorectomía y biopsia selectiva del ganglio centinela (67,3%). En la muestra de linfedema crónico, los tumores estaban en estadio más avanzado ($N \geq 1$ en el 73,8%) y se practicó linfadenectomía axilar al 66,7%. La proporción de pacientes sin puntuación fue inferior al 10% (tabla 1), excepto en la escala de Extremidad Superior (15,4%). Los efectos suelo fueron prácticamente inexistentes y únicamente la escala de Extremidad Superior

A Evaluación de la validez de constructo basada en grupos conocidos. Pacientes con quimioterapia (n = 45, línea azul) y sin quimioterapia (n = 40, línea verde) a los 6 meses.



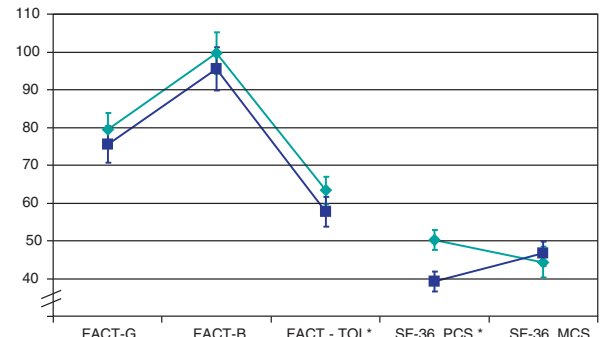
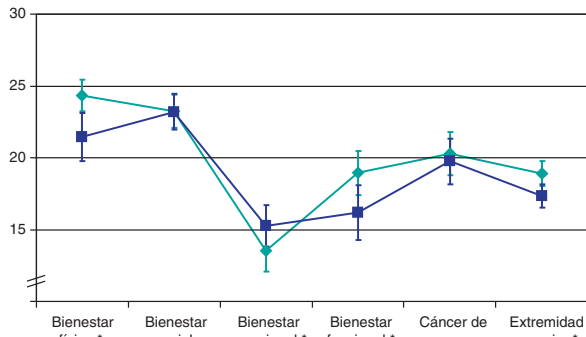
*p valor < 0,05 en la prueba U de Mann-Whitney de comparación de dos grupos.

Pacientes con linfedema crónico (línea verde) y pacientes con cáncer de mama incidente según tratamiento (línea rosa = tumorectomía y biopsia selectiva del ganglio centinela, y línea azul = linfadenectomía) a los 12 meses.



*p valor < 0,05 en la prueba de Kruskal-Wallis de comparación de varios grupos.

B Evaluación de la sensibilidad al cambio en la sub-muestra de empeoramiento (n = 45) de pacientes con cáncer de mama incidente. Evaluación pre(línea azul) y post-cirugía(línea verde).



*p valor < 0,05 en la prueba de Wilcoxon de comparación de datos apareados.

Figura 1. Validez (A) y Sensibilidad al cambio (B) del FACT-B+4 en las muestras de pacientes españolas con cáncer de mama. Media e intervalo de confianza del 95% de las puntuaciones del FACT-B+4.

presentó un efecto techo elevado (67%). La mayoría de las puntuaciones del FACT-B+4 alcanzaron coeficientes de fiabilidad $\geq 0,7$. Sin embargo, el alfa de Cronbach fue de 0,52 en la escala de Cáncer de Mama, el CCI de 0,40 en Bienestar Social y de 0,61 en Bienestar Emocional.

La figura 1 muestra las medias de las puntuaciones del FACT-B+4 para: (A) los grupos conocidos (las pacientes con quimioterapia presentaron puntuaciones significativamente menores en Bienestar Físico, Cáncer de mama, Extremidad Superior y el sumario TOI; y las pacientes con tumorectomía y biopsia selectiva del ganglio centinela presentaron puntuaciones significativamente más elevadas en la escala de Extremidad Superior), y (B) la submuestra de pacientes con empeoramiento, que presentaron diferencias significativas entre las dos evaluaciones en 4 escalas y el sumario TOI del FACT-B+4.

Discusión

El bajo porcentaje de pacientes sin puntuaciones refleja la buena aceptación del cuestionario FACT-B+4. Únicamente cabe destacar el 15,4% de pacientes sin puntuación en la escala de Extremidad Superior. Probablemente este resultado sea atribuible a la pregunta de introducción de esta escala ("¿En qué lado fue su operación de seno?"), que en la evaluación precirugía puede hacer que se interpreten como no aplicables los ítems que contiene. De forma parecida, las pacientes declaran no percibir molestias en la extremidad superior, y ello explica el elevado efecto techo de la evaluación inicial (67%), que descendió a 32, 36 y 39% en las evaluaciones de seguimiento poscirugía.

Los resultados de consistencia interna y de reproducibilidad apoyan la fiabilidad del instrumento, puesto que la mayoría de las puntuaciones alcanzaron el estándar de 0,7 recomendado para las comparaciones de grupo. El bajo coeficiente de consistencia interna de la escala de Cáncer de Mama (0,52) fue similar a los valores obtenidos por Coster et al¹ (0,62) y Brady et al⁹ (0,63) en los estudios de la validación de la versión original, sugiriendo que no se debe a un problema de equivalencia de la versión en español.

La diferencia entre las pacientes que recibieron y las que no recibieron quimioterapia llegó a la MDI en la escala de Cáncer de Mama (2,3 puntos; 20,4 vs 22,7) y el sumario TOI (6 puntos; 57,9 vs 63,9). De forma similar al estudio de Coster et al¹, las pacientes con linfedema crónico presentaron mayor impacto en la Extremidad Superior que las incidentes tratadas con tumorectomía y biopsia selectiva del ganglio centinela (14,1 vs 17,7; $p < 0,001$). Por último, el cambio observado en la submuestra de empeoramiento alcanzó la MDI en el sumario TOI (5,7 puntos; 63,3 vs 57,6), siendo similar a la del cuestionario original¹.

Entre las limitaciones del estudio, cabe destacar que la muestra de pacientes con cáncer de mama incidente procede de un programa de cribado, por lo que el porcentaje de tumores diagnosticados in situ o T1 es elevado y tanto la tumorectomía como la mastectomía asociadas a linfadenectomía están infra-representadas. Por otra parte, la escala de Extremidad Superior

presentó baja sensibilidad al cambio. Ello puede ser atribuible a un cambio real menor en nuestra muestra, con una proporción mucho mayor de pacientes tratadas con técnicas quirúrgicas menos agresivas (la biopsia selectiva del ganglio centinela representó sólo un 34% en el estudio de Coster et al¹). Los problemas de fiabilidad señalados para la escala de extremidad superior del cuestionario de cáncer de mama EORTC QLQ BR23¹⁰, cuestionan la capacidad de estos instrumentos desarrollados en la década de los años 90 para medir el impacto del linfedema en las pacientes actuales.

En conclusión, se trata del primer estudio sobre las características métricas del FACT-B+4 en pacientes españolas con cáncer de mama; nuestros resultados son similares a los del cuestionario original y apoyan la equivalencia de la versión disponible en español. Estos hallazgos avalan la idoneidad del FACT-B+4 para ser utilizado en nuestro país o en estudios internacionales.

Financiación

Instituto de Salud Carlos III (PI06/90070).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Coster S, Poole K, Fallowfield LJ. The validation of a quality of life scale to assess the impact of arm morbidity in breast cancer patients post-operatively. *Breast Cancer Res Treat.* 2001;68:273-82.
2. Castellano D, del Muro XG, Pérez-Gracia JL, González-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, et al. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- α as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. *Ann Oncol.* 2009;20:1803-12.
3. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy. Disponible en: <http://www.facit.org>.
4. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. Valores poblacionales de referencia de la versión española del cuestionario de salud SF-36. *Med Clin (Barc).* 1998;111:410-6.
5. Vilagut G, Valderas J, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc).* 2008;130:726-35.
6. Eton DT, Cella D, Yost KJ, Yount SE, Peterman AH, Neuberger DS, et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. *J Clin Epidemiol.* 2004;57:898-910.
7. Bonomi AE, Cella DF, Hahn EA, Bjordal K, Sperner-Unterwieser B, Gangeri L, et al. Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) quality of life measurement system. *Qual Life Res.* 1996;5:309-20.
8. Prieto L, Lamarca R, Casado A. La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas: el coeficiente de correlación intraclase. *Med Clin (Barc).* 1998;110:142-5.
9. 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;15:974-86.
10. Sprangers M, Groenvold M, Arraras J, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol.* 1996;14:2756-68.

2. Belmonte R, Garin O, Segura M, Pont A, Escalada F, Ferrer M.
Quality of life impact of sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer patients. Value Health (accepted on may-2012)

QUALITY OF LIFE IMPACT OF SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY VERSUS AXILLARY LYMPH NODE DISSECTION IN BREAST CANCER PATIENTS

ABSTRACT

Objectives: Controversy about quality of life (QoL) benefits of sentinel lymph node biopsy (SLNB) versus axillary lymph node dissection (ALND) in patients with breast cancer remains. Our aim was to compare the impact of SLNB and ALND on QoL and arm symptoms of patients with early breast, using generic (short form 36 health survey) and tumor site-specific (FACT-B+4) instruments.

Methods: This is a prospective longitudinal observational study of 93 patients (64 SLNB, 29 ALND). Patients were evaluated pre-surgery and 1, 6 and 12 months post-surgery. Generalized Estimation Equation (GEE) models were constructed to assess the effect of treatment on QoL. The Relative Risks (RR) of edema, dysesthesia, and heaviness were calculated comparing ALND to SLND.

Results: Most patients presented T1 (67.7%) and underwent breast conserving surgery (92.5%). At 12 months, SLNB group presented deterioration on the FACT-B+4 Arm scale (Beta coefficient estimated a change of -1.6 score points, $p < 0.01$) while, compared to SLNB, the deterioration in the ALND group was almost 2 additional score points higher ($p = 0.009$). FACT-B+4 global summary and SF-36 didn't show statistically significant differences between groups. RR of dysesthesia and subjective edema was higher for ALND than for SLNB group (1.97 and 2.11 at month 12, $p < 0.01$).

Conclusion: These results confirm the benefit of SLNB due to its lower arm morbidity impact on QoL, compared to ALND. There are clinically relevant between-treatment differences in the Arm scale of FACT-B+4, while there were no relevant differences on general wellbeing, measured with the disease-specific FACT-B+4 and the generic SF-36 questionnaires.

INTRODUCTION

Breast cancer is the most prevalent cancer among women in developed countries. In Spain the incidence is 81.1 new cases a year per 100,000 women, the 5-year survival of 82%, and consequently the prevalence of women who have undergone breast cancer is very high [1,2]. This means that minimizing the morbidity associated with breast cancer treatments and maintaining quality of life are priority goals.

The clinical stage plays a central role in the breast cancer surgical approach. Breast conserving surgery is considered the standard option in early stages [3], and full dose of radiotherapy must be delivered usually after. Breast conserving provides a better body image than mastectomy initially after surgery [4]. The mastectomy approach must be chosen when there is a high risk of local recurrence. Large tumors in a small breast, persistent positive margins after resection, diffuse calcifications, predictable poor cosmetic outcome, and contraindications to radiation therapy are breast conserving contraindications. Finally, women with early-stage breast cancer may opt for mastectomy because of personal preference.

Lymph node spread is an important prognostic factor in breast cancer. In early stage tumors, with clinically and ultrasound negative involvement of the axilla, node spread can be determined by the technique of selective sentinel lymph node biopsy (SLNB). The American Society of Clinical Oncology in 2005 [5], and more recently the British Association of Surgical Oncology [6] endorsed SLNB as the recommended method of staging early breast cancer in clinically node negative patients due to its benefits compared with axillary dissection on arm morbidity. When sentinel nodes are tumor free, axillary lymph node dissection (ALND) is considered unnecessary [7], so SLNB enables a large number of patients to save their axillary nodes and, consequently, avoid the potential side effects of axillary clearance [8-12]. Despite the extension of this conservative method, ALND remains a necessary technique in node positive cases or is still applied as first option in a significant number of patients.

Several studies comparing both surgical procedures, SLNB and ALND, showed that SLNB is associated with shorter hospital stay, earlier return to normal activity, and lower rates of short and long-term morbidities, such as infection, seroma, shoulder movement impairment [11-15], neuropathy, and upper limb lymphedema [16-18].

However, quality of life benefits of SLNB are not as clearly demonstrated. Most studies presented some methodological problems, such as the absence of pretreatment assessment and reliable and validated Quality of Life (QoL) instruments. Koostra et al. [19], focusing on published well-designed prospective studies (observational or randomized clinical trials), pointed out that there were no differences in quality of life between women treated with SLNB or ALND. The ALMANAC [33] trial was the only exception to this pattern, showing better quality of life among women of the SNLB group. This striking discrepancy has been explained by suggesting certain limitations in the questionnaires to cover all relevant aspects in this area [20,21]. All the above studies used generic QoL instruments such as SF-36 or EORTC-QLQ-C30, whereas the ALMANAC trial was the only one using the FACT-B+4, a tumor site-specific instrument.

The main objective of this study was to compare the impact of SLNB and ALND on the QoL of patients with early breast cancer during the first year after surgery using both generic (SF-36) and tumor site-specific (FACT-B+4) instruments that assess upper limb impairment.

METHODS

This is a prospective longitudinal observational study of incident breast cancer patients with surgery as first treatment. Authorization was obtained from the Ethics Committee on Medical Research, and all participants gave their written informed consent.

Consecutive patients of all ages were recruited from the surgery department of a general university hospital with a community-based screening program for breast cancer. Inclusion criteria were: having an invasive carcinoma or high-grade ductal carcinoma "in-situ" of the breast, and to be considered for surgery as the first choice treatment. Exclusion criteria were pre-existing severe disorders on the upper limb of the side involved (i.e. nerve damage, amputations...), or cognitive impairment which could make collaboration difficult.

Treatment

The patients underwent breast conserving surgery or mastectomy with SLNB when sentinel node (SN) was negative or with level II ALND when the pre-surgical, perioperative or definitive SN study was metastatic. SLNB was conducted as described elsewhere [22]. SLNB indications, adjuvant systemic chemotherapy, hormonal treatment and/ or locoregional radiotherapy were applied according to the national oncological guidelines and the most recent national and international consensus [5,23,24].

Data collection and follow up

Socio-demographic information was self-reported at baseline, and the tumor clinical characteristics were collected from medical records (type, grade and stage of tumor, surgical and adjuvant treatments applied, and number of lymph nodes removed).

Clinical assessment took place in the rehabilitation setting of the breast cancer unit, before surgery and at months 1, 6, and 12 post-surgery. Self-reported symptoms included the presence or absence of paresthesia, heaviness, and edema. The clinical exam included the detection of neurological disorders, winged scapula, the shoulder range of motion (flexion, abduction, external rotation and internal rotation) as measured by a goniometer in degrees, and the volume of both upper limbs obtained by

measuring 6 circumferences and applying the truncated cone formula [25]. The affected arm volume change over time was calculated by subtracting the volume at baseline from the volume at follow-up. Furthermore, the affected arm volume change was corrected by subtracting the unaffected arm volume changes. This correction allows controlling the possible variation caused by body composition changes (for example gains or losses in weight).

Quality of Life Questionnaires

QoL was assessed before surgery and at months 1, 6, and 12 post-surgery. Generic and breast cancer specific questionnaires were self-administered at the waiting room before the clinical assessment. The Short Form-36 Health Survey (SF-36) version 2 [26] was used. Scores for the two summary components (physical and mental component summaries, PCS and MCS) were calculated using the recommended standardized procedure where scores higher or lower than 50 indicate better or worse QoL, respectively, than the general US population [27,28].

The FACT-B+4 is a quality of life questionnaire [29,30] composed by 40 items covering four generic scales of wellbeing (Physical, Emotional, Social and Functional) and two side-specific scales: Breast Cancer (9 items) and Arm (5 items). The FACT-B+4 Spanish version administered showed adequate psychometric properties comparable to those of the original version [31]. Patients indicated to what degree each item statement has applied over the past 7 days in a Likert five-point response option scale from 0 (not at all) to 4 (very much). Two summary scores were obtained: the Trial Outcome Index (TOI) and the FACT-B+4. TOI is obtained by the sum of Physical and Functional wellbeing plus the Breast Cancer and Arm scales (range 0-108 points). The FACT-B+4 by adding all the 40 items of the questionnaire (range 0–160). The TOI has been recommended [29] for clinical trials as a precise summary measure because it showed a high reliability and sensitivity. Using TOI allows enhancing measurement sensitivity and reduces outputs, summarizing physical and functional outcomes. TOI is considered an established targeted index [32,33]. Eton et al. estimated the minimal important difference (MID) of TOI as 5-6 points [34]. Higher scores indicate better QoL.

Analysis

A total of 110 patients (1/3 with ALND) was considered necessary to detect a difference between SLNB and ALND groups of 1.3 points (SD=2) in the Arm scale of FACT-B+4 [33] with a statistical power of at least 80% at a significance level of 5%, with an expected loss to follow-up of 20%, which corresponds to 88 patients at month 12.

Patient characteristics and clinical outcomes of the study groups (SLNB and ALND) were compared by using Chi Squared or unpaired t-tests depending on the nature of the variables. Intra-group changes in QoL were assessed using univariate repeated measures analysis of variance. When change was statistically significant, pairwise comparisons between the pre-treatment evaluation and each post-treatment evaluation were made using the paired t-test with Bonferroni's method to adjust for multiple comparisons.

The objective assessment of arm swelling was expressed as changes in affected arm volume over time corrected for changes in the unaffected arm, for each patient at each time point. The 95% Confidence Interval (95%CI) of the mean difference between SLNB and ALND groups was calculated for the arm volume change and for the reductions in shoulder movement. The relative risk (RR) for the presence of subjective edema and clinical findings (dysesthesia, heaviness, winged scapula) was calculated considering the SLNB group as reference (RR=1).

Figures showing the evolution of QoL scores during follow-up were constructed for each treatment group. To examine the effect of education, figures showing the evolution of QoL scores according to level of education were also constructed. The differences in QoL mean scores at each assessment were compared between study groups using the unpaired t-test. Generalized Estimating Equation (GEE) models were constructed with the Arm scale, the TOI and the FACT-B+4 global summary as dependent variables to assess the effect of treatment (SLNB vs ALND) on QoL over time, while accounting for correlation among repeated measures. Age, body mass index (BMI), T and N cancer staging, radiotherapy, chemotherapy, and hormonotherapy were included in the models as adjusting factors. Time was included in the model as a categorical variable with 4 categories: pre-treatment (reference), months 1, 6 and 12, to prevent assuming a linear association. SLNB was used as the reference group in the models, and interactions

between treatment and time were also included. The statistical analyses were carried out using SPSS 12.0 and SAS 9.1 software.

RESULTS

From October 2006 to February 2009 a total of 121 patients agreed to participate. Twelve patients were excluded due to previous neoadjuvant chemotherapy, 2 patients due to severe shoulder pain and limitation before surgery, and 1 due to skin squamous cell carcinoma. Five participants refused to complete the QoL questionnaires at baseline and another 8 refused to continue in the study after baseline evaluation (5 SLNB and 3 ALND). From 93 patients included in the study, 64 underwent SLNB, 9 SLNB followed by ALND, and 20 were submitted to ALND as the first procedure. Therefore the ALND group comprised 29 patients, 31.2% of the sample. QoL questionnaire completion rates at follow-up were 95.7% (n=89), 90.3% (n=84) and 86.0% (n=80) at 1, 6, and 12 months after surgery, respectively.

Table 1 shows the patients clinical and demographic characteristics. There were significant differences between SLNB and ALND in surgery technique: all patients in SLNB group underwent tumorectomy while 7 patients in the ALND group (24.1%) underwent mastectomy. Differences in TNM cancer staging were also statistically significant: the SLNB group was mostly comprised of patients in T1 or carcinoma in situ (89.1%) and N0 while almost half of patients presented T2 and 72.4% N>1 in the ALND group. The mean number of lymph nodes removed in the ALND group was 15.9 (SD=5.4). Most patients (90.3%) received radiotherapy and 75.3% hormonotherapy without differences between SLNB and ALND groups, while chemotherapy was more frequent in the ALND group (89.7% vs. 32.8%, $p<0.001$). The education level and the work status didn't show significant differences between groups.

Table 2 shows the pre and post-treatment QoL scores for the SLNB and ALND groups. Among patients who underwent SLNB, deterioration after surgery was observed on the FACT Physical and Arm scales, and FACT TOI summary. No statistically significant changes over time were observed for Social, Functional and Breast scales of FACT-B+4. Compared with the pre-treatment evaluation, the FACT Emotional scale was significantly higher (better) at 12 months (means of 16.8 vs. 14.3, $p=0.001$). This general pattern was similar for patients who underwent ALND, except for the FACT Physical scale and FACT TOI which presented no statistically significant differences among evaluations in this

group. Both groups, SLNB and ALND, showed a significant decline in SF-36 PCS after surgery which persisted at 12 months of follow-up.

Table 3 shows clinical findings in the SLNB and ALND groups during the 12 months after surgery. Subjective edema was more common among patients treated with ALND than SLNB at 1, 6 and 12 months of follow-up, with relative risk (RR) of 1.74, 2.35 and 2.11, respectively. Dysesthesia was significantly more frequent for ALND than for SLNB patients at each follow-up. Measured volume of affected upper limb increased around 100 ml more for ALND than for SLNB group at 6 and 12 months. Small negative values observed at some follow-ups could be explained in part by physiological differences between both arms, as well as the associated error of measurement. However, other factors could not be excluded. There was one case of winged scapula belonging to the ALND group. The results for shoulder mobility were expressed as average reductions in the range of movements one year after surgery compared to preoperative values. Reduction in mobility was always higher on average in the ALND group, but differences between groups were not statistically significant.

Figure 1 shows the evolution of QoL during follow up for each treatment group. The impact of surgery on the Arm scale was higher among patients who underwent ALND, with the mean scores presenting statistically significant differences between groups at 1, 6 and 12 months after surgery. Surgery impact on TOI was higher in the short term, especially for the ALND group. Both groups showed a similar pattern of initial deterioration and subsequent recovery on FACT-B+4. No differences were found either between treatment groups for the physical and mental component summaries of SF-36.

Figure 2 shows the QoL evolution according to education level. Patients with primary studies showed poorer values in Trial Outcome Index and the FACT-B+4 Global Summary at baseline, but these differences disappeared after surgery. SF-36 only showed significant differences by education level at 6 months in PCS and at 1 month in MCS.

Table 4 shows the results of the GEE models constructed to assess QoL at different follow-up evaluations. In the FACT Arm model, patients in the SLNB group showed a statistically significant deterioration throughout follow-up compared with baseline. Beta coefficients estimated a change of -1.15, -1.87 and -1.58 in score points at 1, 6 and 12

months ($p < 0.01$). This deterioration was significantly higher for the ALND group, which presented -1.96 additional points of change on FACT Arm score at month 12 ($p = 0.009$) compared to SLNB group. The model with the TOI showed that patients in the SLNB group presented a statistically significant deterioration throughout follow-up compared with baseline (Beta coefficients indicated -5.37, -7.62 and -4.47 points of change at 1, 6 and 12 months, respectively, $p < 0.05$). The deterioration observed for ALND group was not significantly different from that of SLNB. Similarly, the PCS of SF-36 showed statistically significant deterioration throughout follow-up compared with baseline. Beta coefficients estimated a change of -7.91, -8.14 and -5.56 points of PCS score, at 1, 6 and 12 months, without group differences. Finally, impairment measured with the FACT-B+4 Global summary was only statistically significant at month 6 (-7.88 score points, $p = 0.003$).

Table 1. Patient characteristics

	All (n = 93)	SLNB (n = 64)	ALND (n = 29)	p
Age (years)				
Mean (SD)	59.2 (8.6)	59.8 (8.8)	57.9 (8.0)	0.320
Body Mass Index (kg/m ²)	32.1 (24.6)	32.7 (29.6)	30.7 (5.3)	0.711
Affected Side				
Dominant	51 (58.0%)	34 (56.7%)	17 (60.7%)	0.720
Non dominant	37 (42.0%)	26 (43.3%)	11 (39.3%)	
Surgery Technique				
Breast Conserving	86 (92.5%)	64 (100.0%)	22 (75.9%)	< 0.001
Mastectomy	7 (7.5%)	0 (0.0%)	7 (24.1%)	
T (size category)				
IS	9 (9.7%)	9 (14.1%)	0 (0.0%)	< 0.001
1	63 (67.7%)	48 (75.0%)	15 (51.7%)	
2	20 (21.5%)	7 (10.9%)	13 (44.8%)	
3	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	
N (node involvement)				
0	68 (73.1%)	64 (100.0%)	4 (13.8%)	< 0.001
1	22 (23.7%)	0 (0.0%)	22 (75.9%)	
2-3	3 (2.2%)	0 (0.0%)	3 (10.3%)	
Tumour size (mm)	13.9 (7.4)	12.6 (6.1)	18.1 (9.4)	0.009
Number of lymph nodes removed (mean, SD)	6.1 (7.4)	1.6 (0.8)	16.0 (5.1)	< 0.001
Histology				
Ductal carcinoma	82 (88.2%)	58 (90.6%)	24 (82.8%)	0.277
Lobular carcinoma	11 (11.8%)	6 (9.4%)	5 (17.2%)	
Multiple primary neoplasm				
No	81 (87.1%)	58 (90.6%)	23 (79.3%)	0.132
Yes	12 (12.9%)	6 (9.4%)	6 (20.7%)	
Differentiation				
I	27 (32.9%)	23 (39.7%)	4 (16.7%)	0.128
II	32 (39.0%)	20 (34.5%)	12 (50.0%)	
III	23 (28.0%)	15 (25.9%)	8 (33.3%)	
Radiotherapy	84 (90.3%)	58 (90.6%)	26 (89.7%)	0.883
Chemotherapy	47 (50.5%)	21 (32.8%)	26 (89.7%)	< 0.001
Hormonotherapy	70 (75.3%)	48 (75.0%)	22 (75.9%)	0.929
Education				
Primary	61 (69.3%)	42 (71.2%)	19 (65.5%)	0.588
Secondary and University	27 (30.7%)	17 (28.8%)	10 (34.5%)	
Work				
Employed	34 (38.6%)	25 (42.4%)	9 (31.0%)	0.689
Unemployed	4 (4.5%)	3 (5.1%)	1 (3.4%)	
Housewife	31 (35.2%)	18 (30.5%)	13 (44.8%)	
Permanently incapacitated	2 (2.3%)	1 (1.7%)	1 (3.4%)	
Retired	17 (19.3%)	12 (20.3%)	5 (17.2%)	

SLNB sentinel lymph node biopsy; ALND axillary lymph node dissection

Table 2. Repeated measures analysis of variance of quality of life measures

	n	Mean (SD)				p-value (ANOVA)	p-value (vs. pre-treatment) *		
		Pre-treatment	Month 1	Month 6	Month 12		Month 1	Month 6	Month 12
SLNB group	51								
FACT-B+4									
Physical	50	25.03 (3.13)	23.09 (5.84)	22.06 (4.53)	23.27 (4.43)	0.002	0.102	< 0.001	0.092
Social	48	22.76 (4.31)	23.14 (3.69)	21.63 (4.78)	21.47 (4.35)	0.070	---	---	---
Emotional	49	14.29 (4.47)	15.69 (4.37)	15.69 (4.23)	16.81 (4.13)	< 0.001	0.098	0.109	0.002
Functional	49	18.84 (4.72)	17.94 (5.27)	17.38 (4.69)	18.21 (5.14)	0.226	---	---	---
Breast	49	22.21 (5.22)	20.57 (4.69)	21.45 (5.37)	22.27 (5.19)	0.108	---	---	---
Arm	49	19.27 (1.93)	17.96 (2.86)	17.31 (4.38)	17.66 (3.33)	0.003	0.027	0.032	0.027
TOI	48	85.20 (11.02)	79.73 (13.12)	77.84 (15.74)	80.89 (14.32)	0.023	0.023	0.007	0.216
FACT-B+4 global summary	47	122.25 (15.78)	118.62 (16.77)	115.10 (21.75)	119.05 (19.47)	0.085	---	---	---
SF-36									
PCS	48	50.83 (8.79)	42.68 (8.79)	42.76 (9.46)	44.65 (9.22)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
MCS	48	46.65 (13.09)	47.41 (12.01)	46.75 (11.61)	47.52 (12.43)	0.941	---	---	---
ALND Group	21								
FACT-B+4									
Physical	20	25.12 (2.90)	21.94 (4.42)	22.00 (4.50)	21.70 (3.74)	0.062	---	---	---
Social	20	23.71 (3.72)	24.53 (3.42)	22.62 (5.14)	22.08 (4.42)	0.119	---	---	---
Emotional	20	12.67 (5.28)	14.99 (4.81)	14.92 (4.96)	15.70 (4.19)	0.004	0.204	0.071	0.012
Functional	19	18.47 (4.67)	17.72 (5.79)	18.16 (6.47)	18.37 (5.59)	0.691	---	---	---
Breast	18	19.90 (5.02)	20.57 (4.40)	20.95 (5.20)	20.25 (5.08)	0.559	---	---	---
Arm	19	19.32 (1.86)	14.89 (4.20)	16.37 (2.59)	15.16 (2.93)	< 0.001	0.003	0.002	< 0.001
TOI	17	81.96 (10.72)	75.10 (12.25)	76.95 (14.92)	75.15 (11.59)	0.118	---	---	---
FACT-B+4 global summary	17	117.79 (17.58)	113.91 (17.28)	113.63 (22.15)	111.89 (15.88)	0.415	---	---	---
SF-36									
PCS	18	51.36 (8.05)	42.99 (8.69)	44.32 (8.48)	43.49 (9.24)	0.023	0.045	0.036	0.007
MCS	18	43.50 (12.20)	45.35 (9.79)	46.00 (13.73)	46.15 (11.68)	0.606	---	---	---

SLNB sentinel lymph node biopsy; ALND axillary lymph node dissection

*Bonferroni adjustment for multiple comparisons

Table 3. Clinical findings and shoulder movement reductions in the SLNB and ALND groups during the 12 months after surgery.

	SLNB	ALND	p-value [†]	RR [95% CI] [§]
Experienced Symptoms During Year				
Presence of subjective edema				
1 month	7.9%	24.1%	0.032	1.74 [0.88 to 3.45]
6 months	7.1%	31.0%	0.004	2.35 [1.03 to 5.37]
12 months	11.8%	35.5%	0.002	2.11 [1.09 to 4.06]
Dysesthesia				
1 month	31.7%	75.9%	< 0.001	1.81 [1.29 to 2.53]
6 months	42.9%	65.5%	0.048	1.37 [1.00 to 1.87]
12 months	25.5%	69.2%	< 0.001	1.97 [1.28 to 3.04]
Heaviness				
1 month	4.8%	17.2%	0.048	1.91 [0.77 to 4.71]
6 months	8.9%	24.1%	0.056	1.68 [0.84 to 3.33]
12 months	9.8%	15.4%	0.471	1.22 [0.66 to 2.23]
Arm volume change corrected for contralateral change (mL) *				
1 month	Mean (SE) 11.2 (19.3)	Mean (SE) -33.3(22.8)	p-value [‡] 0.183	Mean difference [95% CI] 44.5 [-21.4 to 110.3]
6 months	Mean (SE) -25.4(16.2)	Mean (SE) 109.5(34.7)	p-value [‡] < 0.001	Mean difference [95% CI] -134.9 [-212.5 to -57.4]
12 months	Mean (SE) -6.8(14.5)	Mean (SE) 96.7(51.1)	p-value [‡] 0.062	Mean difference [95% CI] -103.5 [-212.5 to 5.5]
Reductions in Range of Shoulder Movement (in degrees) at 12 months*				
Flexion	Mean (SE) 2.5 (1.3)	Mean (SE) 5.7 (1.5)	p-value [‡] 0.170	Mean difference [95% CI] -3.1 [-7.5 to 1.4]
Abduction	Mean (SE) 6.6 (2.3)	Mean (SE) 7.4 (2.6)	p-value [‡] 0.830	Mean difference [95% CI] -0.8 [-8.4 to 6.8]
Internal rotation	Mean (SE) 1.3 (1.1)	Mean (SE) 3.5 (1.3)	p-value [‡] 0.229	Mean difference [95% CI] -2.2 [-5.8 to 1.4]
External rotation	Mean (SE) 1.8 (1.4)	Mean (SE) 6.3 (1.9)	p-value [‡] 0.071	Mean difference [95% CI] -4.5 [-9.5 to 4.0]

SLNB sentinel lymph node biopsy; ALND axillary lymph node dissection

* Compared with preoperative values

† Chi-square tests

‡ Un-paired t-test

§ Relative Risk (RR) were calculated considering the SLNB group as reference (RR=1)

Figure 1. Mean QoL scores by treatment group

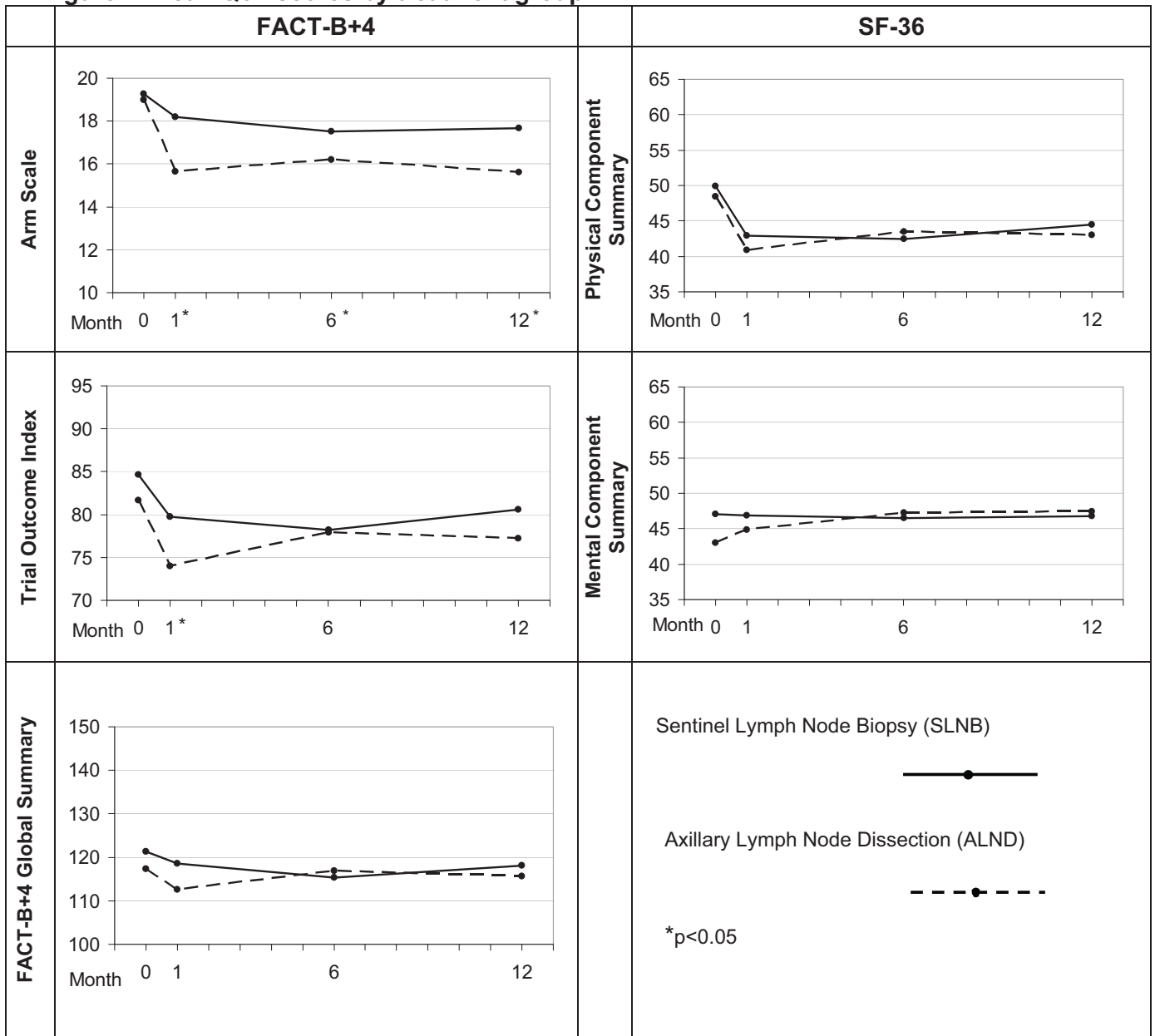


Figure 2. Mean QoL scores by level of education

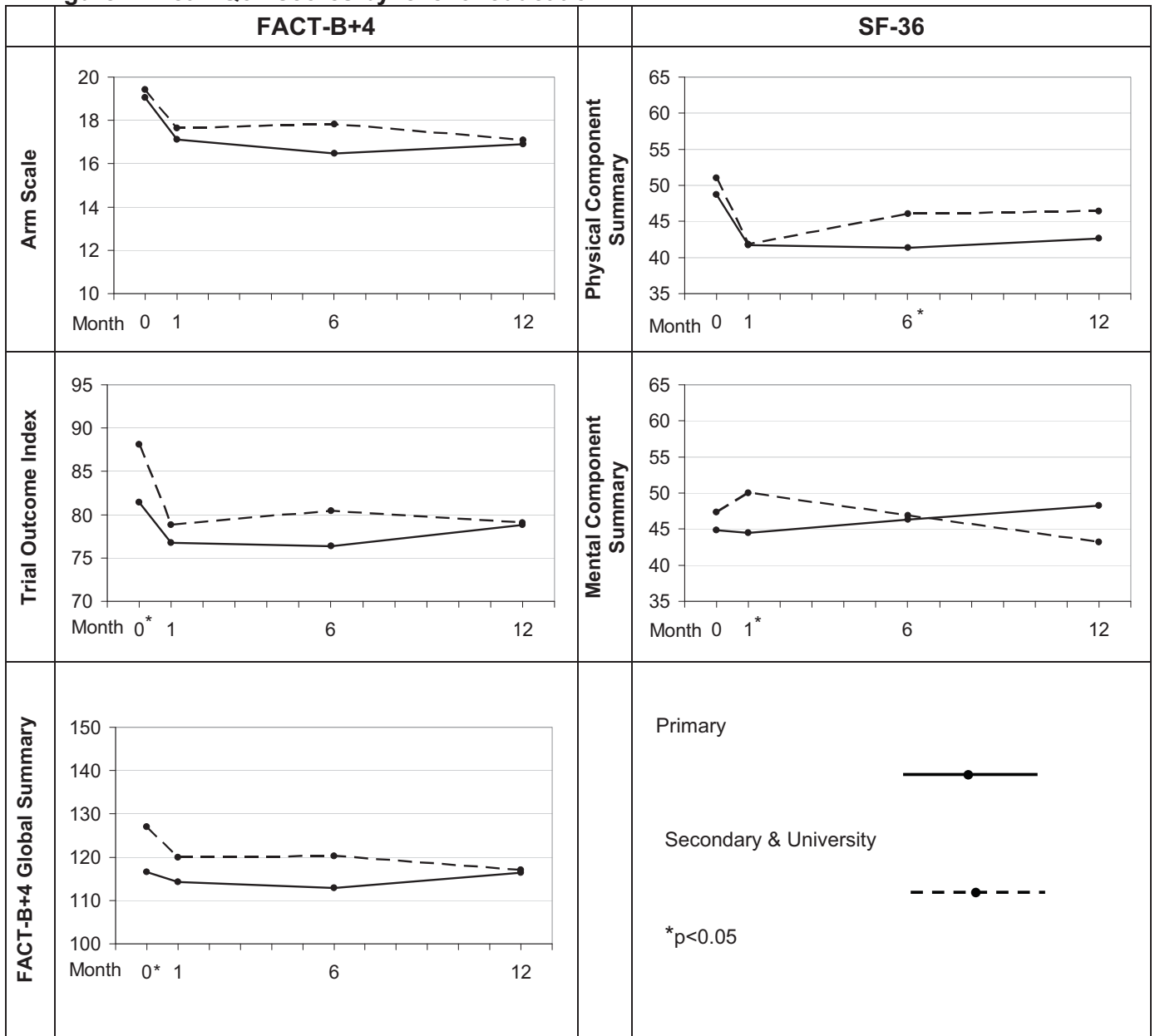


Table 4. GEE models constructed to assess the effect of SLNB and ALND on Quality of Life (adjusted by age, body mass index, radiotherapy, chemotherapy and hormoneotherapy)

	FACT-B+4 Arm Scale		FACT-B+4 Trial Outcome Index		FACT-B+4 Global Summary		SF-36 Physical Component Summary	
	Beta (SE)	p-value	Beta (SE)	p-value	Beta (SE)	p-value	Beta (SE)	p-value
Intercept	16.20 (1.94)	< 0.001	85.18 (11.38)	< 0.001	123.60 (14.79)	< 0.001	55.74 (6.40)	< 0.001
T								
IS	ref.		ref.		ref.		ref.	
T0	-0.27 (0.76)	0.721	-3.28 (4.43)	0.459	-1.84 (5.83)	0.752	-2.87 (2.59)	0.268
T2 – T3	0.06 (0.92)	0.950	-3.05 (5.22)	0.559	-2.50 (7.09)	0.725	-1.12 (3.04)	0.712
N								
0	ref.		ref.		ref.		ref.	
1-3	-0.46 (0.95)	0.625	-3.10 (4.83)	0.522	-2.94 (6.51)	0.651	3.87 (2.91)	0.184
Group								
SLNB	ref.		ref.		ref.		ref.	
ALND	0.41 (0.88)	0.639	5.89 (5.22)	0.259	8.70 (7.25)	0.230	-1.89 (3.31)	0.568
Interaction Group x Time								
SLNB x Time (SLNB Change from baseline)								
Basal	ref.		ref.		ref.		ref.	
1 months	-1.15 (0.41)	0.005	-5.37 (1.69)	0.001	-2.97 (2.12)	0.161	-7.91 (1.41)	< 0.001
6 months	-1.87 (0.64)	0.004	-7.62 (2.05)	0.000	-7.88 (2.66)	0.003	-8.14 (1.58)	< 0.001
12 months	-1.58 (0.50)	0.001	-4.47 (1.87)	0.017	-3.54 (2.47)	0.152	-5.56 (1.29)	< 0.001
ALND x Time (Difference between ALND and SLNB on change)								
Basal	ref.		ref.		ref.		ref.	
1 months	-2.97 (0.99)	0.003	-2.68 (3.43)	0.435	-2.28 (4.47)	0.609	-0.02 (2.86)	0.993
6 months	-1.12 (0.92)	0.226	2.70 (3.67)	0.461	5.19 (4.93)	0.292	2.10 (2.47)	0.395
12 months	-1.96 (0.75)	0.009	-1.76 (2.97)	0.554	-1.34 (4.12)	0.746	-1.25 (2.22)	0.572

SLNB sentinel lymph node biopsy; ALND axillary lymph node dissection

DISCUSSION

In summary, this observational study of patients with breast cancer has shown that relevant differences persisted between SLNB and ALND groups for arm morbidity and its impact on functioning and quality of life throughout one year after treatment. However, differences between groups detected by generic measures of QoL were negligible.

Deterioration of arm functioning after surgery measured with FACT-B+4 remained in both SLNB and ALND groups throughout the whole year of follow-up, but the deterioration was greater for ALND group. The magnitude or clinical importance of the differences between SLNB and ALND groups was interpreted using the standard categorization of effect size [35], so 0.2, 0.5 and 0.8 of the standard deviation represent small, moderate and large differences, respectively. At the end of follow-up, patients in the ALND group scored almost 2 points lower in Arm score than patients in the SLNB group (Beta regression coefficient = -1.96, $p=0.009$); given a standard deviation on the Arm score at baseline of 2.0, the effect size was large ($ES=0.98$), indicating a relevant difference between SLNB and ALND. Our findings were almost identical to the ALMANAC clinical trial which included the development of the new Arm subscale to improve the breast cancer site-specific module, resulting in the FACT-B+4 questionnaire [30,33]. Peitinger et al. [21] also reported similar findings with the Arm subscale of the EORTC QLQ-BR23: patients treated with ALND showed a statistically higher deterioration (mean of change= 12.9, 95% CI 6.2 to 19.6) than SLNB group (mean of change= -5.5, 95% CI -14.1 to -3.1).

Arm functioning was a measure of the impact of arm morbidity on the women's quality of life. In this sense, differences in the Arm functioning scale observed between treatment groups reflected the larger volume change, and the higher rate of self-reported symptoms (e.g. 35.5% vs. 11.8% subjective edema at 12 months, $p=0.002$) among ALND patients compared to patients who underwent SLNB. Our findings agree with those reported by Purushotham et al. [36] who observed that the SLNB group was less likely to have subjective edema (70-80% reduction in overall odds), a lower increase in measured volume, and less reduction of some shoulder movements.

FACT-B+4 summaries showed a decline (QoL deterioration) 1 month after surgery with a subsequent partial recovery. There were no significant differences in the TOI and global summary scores of FACTB+4 (Beta coefficients= -1.76 and -1.34, respectively, at month 12) when comparing SLNB with ALND groups. Reported differences between SLNB and ALND groups in the ALMANAC trial [33] were similar, around 2 points on TOI and FACT-B+4 global summaries at month 12, but statistically significant ($p=0.011$ and $p=0.024$, respectively). Beyond statistical significance, the clinical relevance of these differences is arguable. These 2 point differences detected in the ALMANAC trial are far from the minimal important difference of 5 points previously defined for the TOI and the FACT-B+4 summaries; and they only reflect a small effect size (<0.2). This clinical relevance based interpretation of the differences make ALMANAC findings totally consistent with ours, and also with results from previous studies using the EORTC QLQ-C30 [19,21].

Regarding the results of the generic SF-36 questionnaire, compared with Spanish SF-36 reference norms [28], patients presented a slight deterioration in their Mental Component Summary (mean=45.8, SD= 12.7) but a similar Physical Component Summary (mean=49.5, SD= 9.4) before surgery. The median of the SF-36 Mental and Physical Component Summaries are 50.1 and 47.5 in 55-64 years old Spanish women [26]. The mental component was quite stable during follow-up. The physical component deteriorated after surgery and remained quite stable throughout the whole year of follow-up, without differences between SLNB and ALND groups. In previous studies by Purushotham et al. and Del Bianco et al. [36,37] no significant differences between these treatments were found either.

Previous studies showed QoL differences depending on education level [38,39]. In our study, women with primary school presented lower (worse) QoL scores than those with secondary or university studies at baseline. This difference between education level groups, however, disappeared after surgery and thereafter. This finding could reflect the universal coverage of the Spanish National Health Service, which facilitates the access to preventive and treatment services independently of socio-economic status.

In summary, our findings support that general wellbeing scales do not reflect the impact of upper limb morbidity on quality of life of breast cancer patients. To assess the effect

of SLNB vs ALND in quality of life, proper questionnaires covering also the treatment impact on the arm are needed. On the other hand, it is not surprising that scales such as physical functioning do not cover this aspect because their focus is on limitations of lower limb mobility (whatever the questionnaire used). However, this is not the case for social or emotional scales whose content is not directly related to physical limitation, but rather to the impact on mental health and participation in society. Therefore, these negative results might be suggesting that upper arm morbidity has no real impact on emotional and social wellbeing.

Some limitations of this study should be taken into account. First, this is an observational study and participants were not randomly assigned to treatment groups. ALND was applied to all patients with positive nodes, and the clinical stage itself could be a great impact in the prognosis and QoL for a breast cancer patient. However, currently, the indication of the SLNB technique is well demonstrated and a clinical trial would not be justified in this case. To take possible effects of clinical differences into account, T and N were included in the GEE models, which were also adjusted by other relevant variables. Second, the sample was smaller than forecasted due to 13 patients who refused to continue in the study before surgery, which led to a final sample of 93. It was, however, partly compensated by loss of follow-up which was lower than 20% assumed in the sample size calculation (14%). Furthermore, the reasons why patients dropped out during follow-up (9 SLNB and 4 ALND) were not disease-related, according to review of medical records. On the other hand, we consider that the strengths of our study were the longitudinal prospective design which included pre-operative baseline assessment and that we used validated generic and disease-specific QoL questionnaires, the SF-36 and the FACT-B+4, thus allowing comparison with relevant previous studies to clarify the subsequent reasons for controversy.

Conclusions

In conclusion these results confirm that SLNB is associated with better patient wellbeing in comparison to ALND. Disagreement between previous QoL studies comparing SLNB and ALND is explained by differences in the instruments used to measure QoL. Our findings confirm that there are clinically relevant between-treatment differences in Arm functioning and upper limb morbidity, while there are no relevant differences on general wellbeing at this time frame, measured with disease-specific questionnaires such as the FACT-B+4 or generic questionnaires as the SF-36.

Acknowledgments

This study was sponsored by a governmental grant from: Instituto de Salud Carlos III FEDER (PI06/90070). The grant covered collection, analysis and interpretation data.

References

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765-81.
2. EUROCARE. Survival of cancer patients in Europe. Available from: <http://www.eurocare.it/Results/tabid/79/Default.aspx>. [Accessed February 19, 2011].
3. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR; Biedenkopf. Expert Panel Members. Locoregional Treatment of Primary Breast Cancer Consensus Recommendations From an International Expert Panel. *Cancer* 2010;116:1184-91.
4. Arndt V, Stegmaier C, Ziegler, H Brenne. Quality of life over 5 years in women with breast cancer after breast-conserving therapy versus mastectomy: a population-based study. *J Cancer Res ClinOncol* 2008,134:1311–8.
5. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J ClinOncol* 2005, 23:7703-20.
6. Surgical guidelines for the management of breast cancer, Association of Breast Surgery at BASO 2009, *Eur J SurgOncol* 2009;35(Suppl. 1):1-22.
7. Takei H, Kurosumi M, Yoshida T, et al. Current trends of sentinel lymph node biopsy for breast cancer--a surgeon's perspective. *Breast Cancer* 2007,14:362-70.
8. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, et al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995;222:394-9;discussion 399-401.
9. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-14.
10. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann SurgOncol* 2006;13:491-500.
11. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, 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;98:599-609.

12. Kootstra JJ, Hoekstra-Weebers JE, Rietman JS, et al. A longitudinal comparison of arm morbidity in stage I-II breast cancer patients treated with sentinel lymph node biopsy, sentinel lymph node biopsy followed by completion lymph node dissection, or axillary lymph node dissection. *Ann SurgOncol* 2010; 17:2384-94.
13. Langer I, Guller U, Berclaz G, et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg* 2007;245:452-61.
14. Husted Madsen A, Haugaard K, Soerensen J, et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: a study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Breast* 2008;17:138-47.
15. Crane-Okada R, Wascher RA, Elashoff D, Giuliano AE. Long-term morbidity of sentinel node biopsy versus complete axillary dissection for unilateral breast cancer. *Ann SurgOncol* 2008;15:1996-2005.
16. Kwan W, Jackson J, Weir LM, et al. Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life. *J ClinOncol* 2002;20:4242-8.
17. Ahmed RL, Prizment A, Lazovich D, et al. Lymphedema and quality of life in breast cancer survivors: the Iowa Women's Health Study. *J ClinOncol* 2008;26:5689-96.
18. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. 2009 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2009;42:51-60.
19. Kootstra J, Hoekstra-Weebers J, Rietman H, et al. Quality of life after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection in stage I/II breast cancer patients: a prospective longitudinal study. *Ann SurgOncol* 2008;15:2533-41.
20. Janni W, Rjosk D, Dimpfl TH, et al. Quality of life influenced by primary surgical treatment for stage I-III breast cancer-long-term follow-up of a matched-pair analysis. *Ann SurgOncol* 2001;8:542-8.
21. Peintinger F, Reitsamer R, Stranzl H, Ralph G. Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:648-52.
22. Segura M, Juncà V, Solsona J, et al. Impacto de la disponibilidad de un servicio externo de medicina nuclear en la aplicación de la biopsia del ganglio centinela en cirugía del cáncer de mama. *CirEsp* 2006;80:96-100.

23. OncoGuía de mama: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 2003 (OG04/2003). Available from:
[<http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/og0304es.pdf>]. [Accessed February 19, 2011].
24. Asociación Española de Cirujanos. Available from:
http://www.aecirujanos.es/secciones/patologiadela mama/Consenso_Salamanca.doc. [Accessed February 19, 2011].
25. Taylor R, Jayasinghe UW, Koelmeyer L, et al. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema. *PhysTher* 2006;86:205-14.
26. Alonso J, Regidor E, Barrio G, et al. Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36]. *Med Clin (Barc)*1998;111:410-16.
27. Ware JE J, M Kosinski, Turner-Bouker DM, Gandek B. How to score version 2 of the SF-12 Health Survey (with a supplement documenting version 1). In Quality Metric Inc. Lincoln R; 2002.
28. Vilagut G, Valderas J, Ferrer M, et al. Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components]. *Med Clin (Barc)* 2008;130:726-35.
29. Brady MJ, Cella DF, Mo F, et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-breast quality-of-life instrument. *J ClinOncol*1997;15:974-86.
30. Coster S, Poole K, Fallowfield LJ. The validation of a quality of life scale to assess the impact of arm morbidity in breast cancer patients post-operatively. *Breast Cancer Res Treat* 2001;68:273-82.
31. Belmonte R, Garin O, Segura M, et al. Functional assessment of cancer therapy questionnaire for breast cancer (FACT- B+4). Spanish version validation]. *Med Clin (Barc)* 2011;137:685-8.
32. Fallowfield LJ. Evolution of breast cancer treatments: current options and quality-of-life considerations. *Eur J OncolNurs* 2004;8(Suppl.):S75-82.

33. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95:279-93.
34. Eton DT, Cella D, Yost KJ, et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. *J Clin Epidemiol* 2004;57:898-910.
35. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care* 1989;27(Suppl. 3):178-89.
36. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;23:4312-21.
37. Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P, et al. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:508-13.
38. Ohsumi S, Shimozuma K, Morita S, et al. Factors Associated with Health-related Quality-of-life in Breast Cancer Survivors: Influence of the Type of Surgery. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:491-6.
39. Park BW, Lee S, Lee AR, et al. Quality of life differences between younger and older breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2011;46:765-81.

3. Belmonte R, Tejero M, Ferrer M, Muniesa JM, Duarte E, Cunillera O, Escalada F. Efficacy of low-frequency low-intensity electrotherapy in the treatment of breast cancer-related lymphoedema: a cross-over randomized trial. Clin Rehabil 2012;26:607–18

Efficacy of low-frequency low-intensity electrotherapy in the treatment of breast cancer-related lymphoedema: a cross-over randomized trial

Clinical Rehabilitation
26(7) 607–618
© The Author(s) 2011
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0269215511427414
cre.sagepub.com


Roser Belmonte^{1,2}, Marta Tejero¹, Montse Ferrer^{3,4,5},
Josep M^a Muniesa^{1,2}, Esther Duarte^{1,2}, Oriol Cunillera³
and Ferran Escalada^{1,2}

Abstract

Objective: To compare the efficacy of low-frequency low-intensity electrotherapy and manual lymphatic drainage in the treatment of chronic upper limb breast cancer-related lymphoedema.

Design: Cross-over single-blind random clinical trial.

Setting: Rehabilitation service.

Participants: Thirty-six women with chronic upper limb breast cancer-related lymphoedema.

Methods: Patients were randomized to undergo 10 sessions of manual lymphatic drainage followed by 10 sessions of low-frequency low-intensity electrotherapy or to undergo first low-frequency low-intensity electrotherapy followed by manual lymphatic drainage. There was a month of washout time between treatments. Each patient was examined just before and after each treatment. Researchers and outcome assessors were blinded for assigned treatment.

Measures: Outcomes were lymphoedema volume, pain, heaviness and tightness, and health-related quality of life measured with the Functional Assessment of Cancer Therapy Questionnaire for Breast Cancer version 4 (FACT-B+4). Carry-over, period and treatment effects were analysed. Treatment effect was assessed using paired t-test.

Results: Thirty patients finalized treatment. Comparing the changes in low-frequency low-intensity electrotherapy with manual lymphatic drainage changes, there were no significant differences. Low-frequency low-intensity electrotherapy did not reduce lymphoedema volume (mean of change = 19.77 mL, $P = 0.36$), but significant reductions were observed in pain, heaviness and tightness (mean of

¹Medicina Física i Rehabilitació, Hospital Mar-Esperança, Barcelona, Spain

²Departament Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

³IMIM Institut de Recerca Hospital del Mar, Barcelona, Spain

⁴CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP España

⁵Departament de Pediatria, Obstetricia i Ginecologia, i de Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, Spain

Corresponding author:

Roser Belmonte, Medicina Física i Rehabilitació, Hospital Mar-Esperança. Parc de Salut Mar, C/Sant Josep de la Muntanya, 12, 08028 Barcelona, Spain
Email: rbelmonte@parcdesalutmar.cat

change = 13.1, 16.2 and 6.4 mm, respectively), and FACT-B+4 summaries improved significantly (Trial Outcome Index mean of change = 5.4, $P = 0.015$). Manual lymphatic drainage showed no significant changes in any of the outcomes

Conclusion: Although there are no significant differences between treatment changes, the observed trend towards a better health-related quality of life is remarkable in low-frequency low-intensity electrotherapy.

Keywords

Breast cancer, electric stimulation therapy, lymphoedema, physical therapy, quality of life

Received: 19 March 2011; accepted: 24 September 2011

Introduction

Upper limb lymphoedema is an important complication after surgical treatment of breast cancer. Lymphoedema is a chronic condition that tends to progress and cause physical, functional, psychological and social morbidity. Although it cannot be cured, it can be successfully managed by complex decongestive therapy.¹⁻³

Manual lymphatic drainage is one of the components of the complex decongestive therapy, directing lymphatic flow out of congested areas and into functional lymph node basins. It is used in the initial reductive phase, and could be used in the maintenance phase of lymphoedema treatment.¹⁻⁶ Other therapies such as low-level laser or electrotherapy have been suggested to be useful modalities in the treatment of breast cancer-related lymphoedema,^{7,8} but there are very few studies about their effectiveness. Recently, Jahr et al.⁸ used intermittent electrostatic fields of low intensity and extremely low frequency to stimulate lymphatic flow by a deep resonance vibration. This study reported pain alleviation and swelling reduction in patients with breast lymphoedema related to breast cancer.

Ricci⁹ evaluated the effects of an electro-medical instrument which uses low-frequency and low-intensity electrotherapy to treat lymphoedema, by the activation of the biological structures contained in the lymph through the physical process of bioresonance. He applied this therapy to 50 patients, and used lymphoscintigraphy to verify the effect. The study concluded that the treatment stimulates lymph flow, activates apical limb lymph nodes and

reduces dermal back flow. They reported that the low-frequency low-intensity electrotherapy system was useful in diminishing volume and the 'feeling of gravity and hardening'. The study by Ricci provides the first published data on the effect of electric fields in upper and lower limbs lymphoedema, but there are no studies testing the efficacy of low-frequency low-intensity electrotherapy on improving signs, symptoms and health-related quality of life in the treatment of peripheral lymphoedema.

The hypothesis of how low-frequency low-intensity electrotherapy works is similar to that of manual lymphatic drainage. Both return lymph to lymphatic circulation, though low-frequency low-intensity electrotherapy could add an effect of molecular protein activation. Our objective was to compare the efficacies of low-frequency low-intensity electrotherapy and manual lymphatic drainage treatments in reducing volume, pain, heaviness, tightness and improving health-related quality of life in patients with chronic breast cancer-related lymphoedema of the upper limb.

Methods

The study had a randomized, blind, cross-over design with two treatment phases separated by a one-month washout period. Eligible patients were randomly assigned to one of two groups: group A underwent low-frequency low-intensity electrotherapy followed by a manual lymphatic drainage

period; and group B underwent first the manual lymphatic drainage followed by a low-frequency low-intensity electrotherapy period.

A computer-generated randomization list was obtained from the research service. An independent supervisor allocated eligible patients to groups A or B using this list. Patients and therapists could not be blinded because of the obvious differences between both treatments. Physicians who examined patients and data analysts were blinded for the treatment received. Patient evaluations were performed in the medical office (never in the treatment room) by two physicians who were also study investigators (RB and MT). In order to ensure that blinding was successful, patients were advised not to mention their treatment during physician evaluation, except for adverse effects.

Women with chronic breast cancer-related lymphoedema were recruited by the physician in an outpatient hospital rehabilitation setting between March 2008 and July 2009, obtaining their informed consent before randomization. The study was performed in accordance with the ethical standards laid down in the Helsinki Declaration of 1975, revised in 1983, and had previously been approved by the institutional review board.

Inclusion criteria were having breast cancer-related lymphoedema, to have finished the intensive phase of complex decongestive therapy for lymphoedema, started the maintenance phase at least a year ago, and observed a therapeutic clearance period without manual lymphatic drainage treatment for at least six months. Exclusion criteria were: (1) the presence of a pacemaker, heart disease, pregnancy, metallic devices in the limb to be treated, infectious disease, epilepsy, cartilage growth, thrombophlebitis, arterial hypertension or metastases, which are the treatment contraindications; and (2) the presence of mental, sensorial or language problems, which could make cooperation difficult.

A total of 10 sessions of manual lymphatic drainage and 10 sessions of low-frequency low-intensity electrotherapy were given to each patient, once per day from Monday to Friday. Both treatments were applied by a physiotherapist expert in lymphoedema treatment. There was a month washout period

between the two treatments. Patients were required to immediately report any complication or adverse effect to the attending service. During both treatment periods, the maintenance phase of complex decongestive therapy was continued: compression therapy was continued using adapted garments (sleeves and gloves) and patients were reminded to continue exercises and skin care.

Low-frequency low-intensity electrotherapy was applied using the Flowave2Home (Talamonti Group S.r.l., Acquaviva Picena, Italy. www.flowave.it) electro-medical instrument, which works with the same system that Ricci⁹ used. It is described by the manufacturer as a massage system developed for physiological activation of the molecules composing the lymph, through microcurrent and bioresonance induced by weak, varying, low-frequency electric fields. The energetic activation of such molecules would cause their migration along the physiological channels following the principle of the path of least resistance. The treatment is effected through a wave of carrier frequency ranging from 0.31 to 6.16 Hz and a modulation between 400 and 2120 Hz; the low offset voltage is always between +12 and -12 V.

The treatment technique includes the use of a pair of maniples and eight pairs of electrodes which are applied to the patient's skin in areas corresponding to lymphonodal stations. The application is made using a slow circular motion, without pressing, following lymphatic routes. Patients could feel a slight tingling or a slight sensation of heat during treatment, but it is absolutely painless. An upper limb lymphoedema treatment application takes about 50 minutes.

For data collection, a physician examined every patient just before and just after every 10 treatment sessions. The average pain, heaviness and tightness during the last week were measured by 100 mm visual analogue scales. The volume of both upper limbs was calculated by the method described by Taylor et al.,¹⁰ which showed good reliability. Briefly, this consists of determining anatomic landmarks of the upper limb, and then measuring six circumferences. The volumes are then obtained by the truncated cone formula. The lymphoedema volume was obtained by the difference between

affected and unaffected upper limb volumes. Lymphoedema was classified according to severity as mild (lymphoedema volume <20%), moderate (20–40%) and severe (>40%).² Physicians asked about any adverse effect of the treatment.

Health-related quality of life was measured by the Functional Assessment of Cancer Therapy Questionnaire for Breast Cancer version 4 (FACT-B+4), composed of four generic subscales (physical well-being, social well-being, emotional well-being, functional well-being), and two specific subscales (breast cancer subscale and arm subscale).^{11–14} FACT-General (score range 0–108) is the summary measure of the four generic subscales, and FACT-Breast (score range 0–144) is the same plus the breast cancer subscale. The trial outcome index (score range 0–92) is a summary measure of the physical and functional well-being generic scales and breast cancer subscale. The arm subscale is not used in the calculation of any summary measure. Higher FACT scores indicate better health-related quality of life. Eton et al.¹⁵ estimated the following minimally important differences: FACT-General: 5–6 points, breast cancer subscale: 2–3 points, FACT-Breast: 7–8 points, and trial outcome index: 5–6 points.

The descriptive variables collected were age, weight, height, body mass index (kg/m²), surgical treatment, axillary resection, chemotherapy, radiation therapy, duration and severity of lymphoedema, affected side, history of infections or other complications, and use of compression garments.

The sample size calculation, with an overall power of 80% to detect differences in the primary end-point (lymphoedema volume), was based on: a low-frequency low-intensity electrotherapy benefit estimated at 120 mL reduction following the standard error of measurement calculated by Sander et al.,¹⁶ a manual lymphatic drainage benefit estimated at 70 mL reduction as obtained in the Williams et al.¹⁷ trial, and the standard deviation of the difference between these reductions estimated at 100. A total sample of 34 patients was required to detect this 50 mL difference between treatments effects using a paired *T*-test (two-tailed, type I error rate of 5%).

The mean and standard deviation for continuous variables, and frequency distribution (percentage)

for categorical data was used for descriptive analysis.

The primary outcome was the change in the lymphoedema volume, and secondary outcomes were pain, heaviness, tightness and health-related quality of life. Analyses of the primary and secondary efficacy outcomes were performed by testing three effects: First, the carry-over effect considers whether the impact of the first treatment is still present when the patient enters the second treatment period. The mean (and 95% confidence interval) of the difference between the evaluation at baseline and the evaluation at the end of the washout period was estimated to assess this carry-over effect. Second, the period effect considers whether the impact of low-frequency low-intensity electrotherapy treatment was different when the order of administration changed. The period effect was evaluated by comparing the mean change difference between treatments in group A and group B using an unpaired *t*-test. Third, the treatment effect considers the benefit of manual lymphatic drainage and low-frequency low-intensity electrotherapy, which were estimated as the mean change pre-post treatment in the total sample. Treatment effect of low-frequency low-intensity electrotherapy and manual lymphatic drainage were assessed and compared using a paired *t*-test. All reported *P*-values were two-tailed. A type I error rate of 5% was used. Data was analysed using the SPSS version 12 statistical package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Figure 1 shows the flowchart. A total of 36 patients were randomized: 19 to group A and 17 to group B. A total of four patients declined to participate: one in group A and three in group B. Their reasons for refusing treatment were family problems or the impossibility to adapt to the treatment schedule. There were no cases of patients refusing to enter the study due to order allocation. All 18 group A patients who started the treatment completed it. In group B one patient only received nine sessions of the second treatment because she could not attend the 10th session for personal, not health-related, problems.

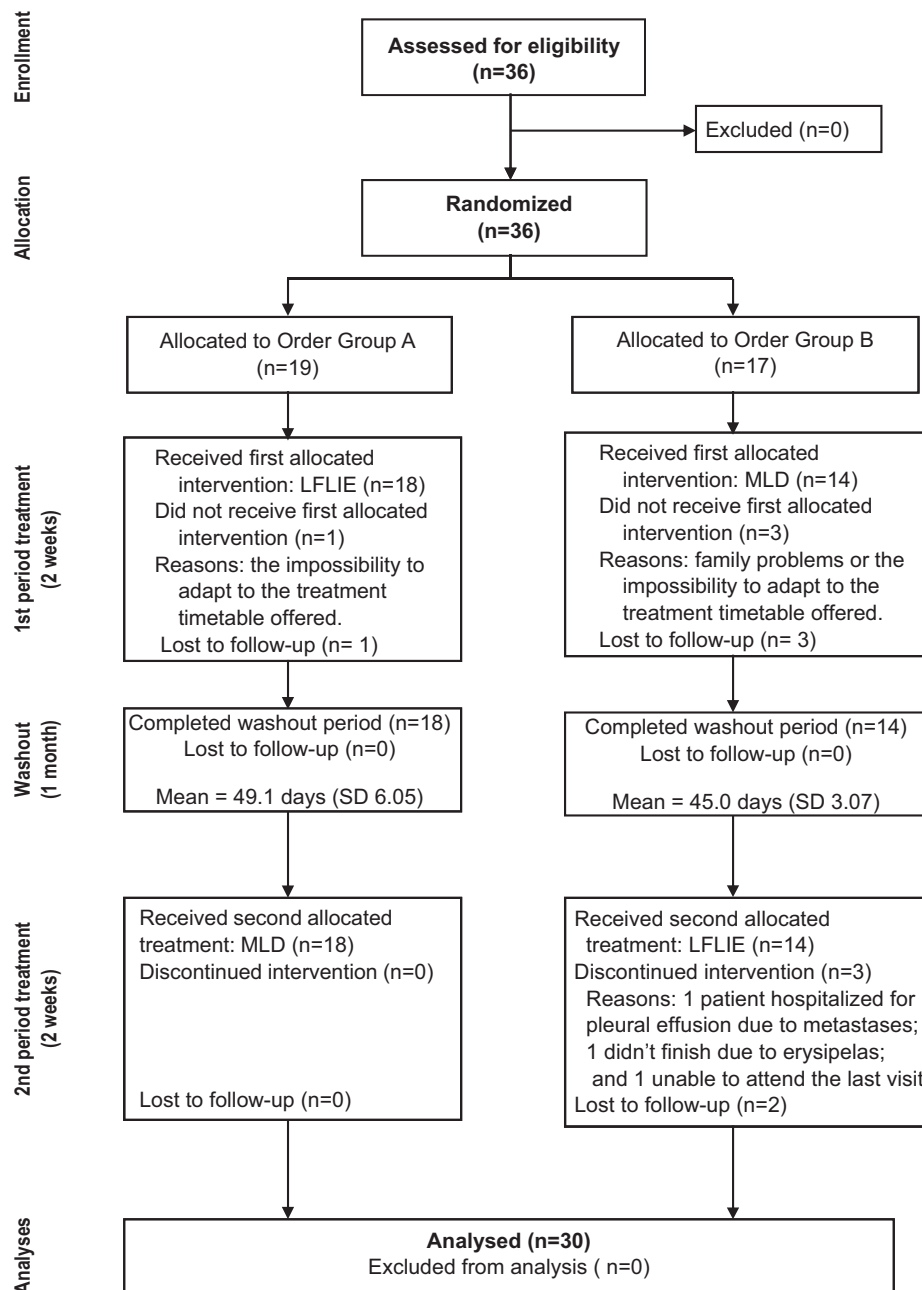


Figure 1. Flowchart diagram. MLD, manual lymphatic drainage; LFLIE, low-frequency low-intensity electrotherapy.

This patient was evaluated after the ninth session and was included in the analysis. One patient from group B could not finish the second treatment

because she had to be hospitalized for pleural effusion due to metastases. Another B group patient presented an episode of erysipelas in her upper limb

Table 1. Demographic and medical characteristics of the sample with mean (SD) or N (%)

	Whole sample (n = 32)	Group A (n = 18)	Group B (n = 14)
Age (years)	67.78 (11.30)	69.56 (10.05)	65.50 (12.74)
BMI (kg/m ²)	30.47 (6.31)	30.42 (6.65)	30.54 (6.09)
Surgical treatment			
Conserving surgery	18 (56.3%)	9 (50.0%)	9 (64.3%)
Mastectomy	14 (43.7%)	9 (50.0%)	5 (35.7%)
Sentinel lymph node biopsy (previously)	4 (12.5%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)
Axillary node dissection	32 (100%)	18 (100%)	14 (100%)
Chemotherapy	25 (78.1%)	13 (72.2%)	12 (85.7%)
Radiation therapy	27 (84.4%)	15 (83.3%)	12 (85.7%)
Duration of lymphoedema (months)	73.22 (54.67)	87.56 (59.92)	54.79 (42.21)
Side of lymphoedema			
Right	15 (46.9%)	9 (50.0%)	6 (42.9%)
Left	17 (53.1%)	9 (50.0%)	8 (57.1%)
Lymphoedema severity			
Mild (<20%)	11 (34.4%)	6 (33.3%)	5 (35.7%)
Moderate (20–40%)	10 (31.3%)	6 (33.3%)	4 (28.6%)
Severe (>40%)	11 (34.4%)	6 (33.3%)	5 (35.7%)
Use of garments	28 (87.5%)	17 (94.4%)	11 (78.6%)
Infectious complications	15 (46.9%)	9 (50.0%)	6 (42.9%)

lymphoedema during the second treatment but without the condition being examined. She informed us of this situation by phone but refused to come to the hospital to be evaluated. These two cases were lost to follow-up. A total of 12 group B patients finally completed treatment.

At recruitment, patients had a mean age of 67.8 years, and their average body mass index was 30.5 kg/m². All patients had been surgically treated, 56% by breast-conserving surgery. All of them received axillary node dissection, while only four of them had previously been treated by sentinel lymph node biopsy. Almost all patients (87.5%) used regularly compression garments (four patients did not use garments because of skin problems or personal choice), and 46.9% had a history of infectious complications (Table 1).

Table 2 shows the outcome results descriptive at each evaluation, as well as treatment effect for groups A and B separately. Treatment effect in the whole sample is showed in Table 3. When comparing the effects of low-frequency low-intensity electrotherapy and manual lymphatic drainage, there

were no significant differences, except for a marginally significant reduction of pain which was greater with low-frequency low-intensity electrotherapy than with manual lymphatic drainage (13.1 vs. 1.07 mm) ($P = 0.05$).

Pre-post low-frequency low-intensity electrotherapy treatment effect analysis (Table 3) showed a non-significant lymphoedema volume reduction of 19.77 mL ($P = 0.36$); pain diminished by a mean of 13.1 mm ($P = 0.01$); heaviness diminished by a mean of 16.23 mm ($P = 0.001$) and tightness diminished by a mean of 6.37 ($P = 0.04$). Also, the FACT-General, FACT-Breast and trial outcome index summaries increased significantly between pre and post low-frequency low-intensity electrotherapy treatment evaluations. None of the outcomes presented statistically significant changes between pre and post manual lymphatic drainage treatment evaluations.

In general there was no carry-over effect, except for some health-related quality of life scores in group A (Table 3). Similarly, a period effect was observed on some FACT scores, where group B

Table 2. Mean (SD) of signs, symptoms and health-related quality of life scores at each evaluation by group of order

(a) Patients allocated to group order A						
	Baseline (n = 18)	End of LFLIE treatment (n = 18)	LFLIE Treatment effect (n = 18)	Start of MLD Treatment (n = 18)	End of MLD Treatment (n = 18)	MLD Treatment effect (n = 18)
Lymphoedema volume (mL)	845.6 (640.92)	841.5 (656.70)	-4.05 (89.98)	825.9 (623.97)	797.5 (643.72)	-28.36 (84.12)
VAS pain (mm)	16.22 (26.53)	8.44 (21.11)	-7.78 (16.87)	18.78 (29.56)	15.17 (28.19)	-3.61 (8.44)
VAS heaviness (mm)	37.17 (34.45)	22.39 (27.40)	-14.78 (20.92)	30.94 (31.38)	25.50 (30.89)	-5.44 (23.12)
VAS tightness (mm)	20.94 (27.22)	13.28 (24.57)	-7.67 (15.87)	22.17 (27.44)	16.28 (22.50)	-5.89 (15.38)
Health-related quality of life						
FACT-B+4 Subscales						
Physical well-being	21.50 (6.18)	22.55 (6.21)	1.05 (3.48)	21.55 (6.34)	22.28 (6.11)	0.73 (2.46)
Social well-being	18.97 (5.94)	19.45 (4.93)	0.47 (5.04)	17.30 (4.87)	18.94 (6.05)	1.64 (3.98)
Emotional well-being	18.06 (4.40)	18.38 (4.01)	0.31 (2.87)	16.77 (4.63)	17.21 (4.26)	0.44 (1.71)
Functional well-being	15.34 (5.68)	15.75 (5.03)	0.41 (3.46)	13.64 (5.58)	14.44 (5.32)	0.8 (2.4)
Breast cancer subscale	22.40 (4.48)	22.21 (5.65)	-0.19 (3.29)	22.01 (7.64)	22.04 (5.95)	0.03 (4.66)
Arm subscale	14.06 (4.74)	14.94 (5.24)	0.88 (2.26)	13.51 (4.93)	14.13 (4.64)	0.62 (1.96)
FACT-B+4 summaries						
FACT-General	74.33 (13.49)	77.15 (13.95)	2.83 (7.55)	69.83 (14.90)	73.48 (15.19)	3.65 (5.05)
FACT-Breast	96.65 (16.65)	99.57 (18.96)	2.92 (8.74)	91.65 (21.87)	96.08 (20.17)	4.43 (6.67)
FACT-TOI	59.85 (12.99)	61.94 (13.61)	2.1 (6.47)	57.89 (16.34)	60.16 (14.11)	2.27 (4.81)
MLD, manual lymphatic drainage; LFLIE, low-frequency low-intensity electrotherapy; VAS, visual analogue scale; TOI, trial outcome index.						
(b) Patients allocated to Group Order B						
	Baseline (n = 14)	End of MLD treat- ment (n = 14)	MLD treatment effect (n = 14)	Start of LFLIE treat- ment (n = 14)	End of LFLIE treat- ment (n = 12)	LFLIE treatment effect (n = 12)
Lymphoedema volume (mL)	718.7 (519.93)	677.4 (521.06)	-41.28 (98.99)	714.8 (651.55)	671.4 (552.47)	-43.34 (148.05)
VAS pain (mm)	19.75 (31.10)	22.50 (29.14)	2.75 (23.76)	34.92 (28.92)	13.83 (18.62)	-21.08 (34.2)
VAS heaviness (mm)	37.50 (34.08)	34.67 (34.43)	-2.83 (20.92)	35.75 (31.33)	17.33 (20.08)	-18.42 (29.79)
VAS tightness (mm)	33.75 (27.68)	33.00 (28.00)	-0.75 (27.6)	25.33 (29.37)	20.92 (22.40)	-4.42 (15.98)
Health-related quality of life						
FACT-B+4 subscales						
Physical well-being	22.67 (3.61)	22.00 (4.53)	-0.67 (3.61)	21.44 (5.27)	23.58 (4.12)	2.13 (3.5)
Social well-being	16.84 (7.34)	17.58 (8.65)	0.75 (3.1)	18.55 (7.60)	18.45 (7.38)	-0.1 (3.44)
Emotional well-being	13.89 (5.64)	14.78 (5.49)	0.89 (3.92)	12.33 (6.34)	16.56 (6.09)	4.22 (3.35)
Functional well-being	16.31 (3.66)	15.22 (6.72)	-1.09 (5.01)	13.85 (6.92)	17.67 (6.89)	3.81 (5.76)
Breast cancer subscale	20.94 (7.24)	18.23 (5.06)	-2.71 (3.86)	18.67 (6.12)	22.69 (8.23)	4.01 (5.37)
Arm subscale	12.00 (5.35)	12.60 (6.20)	0.6 (4.14)	12.10 (6.44)	15.30 (3.97)	3.2 (6.41)
FACT-B+4 summaries						
FACT-General	69.73 (11.86)	69.90 (14.14)	0.17 (9.95)	66.71 (14.76)	78.59 (17.45)	11.88 (10.55)
FACT-Breast	91.40 (18.39)	88.90 (17.02)	-2.5 (13.62)	85.83 (15.87)	102.96 (22.39)	17.13 (14.51)
FACT-TOI	60.28 (12.26)	55.88 (12.37)	-4.4 (9.86)	54.33 (11.99)	66.40 (13.87)	12.07 (12.93)
MLD, manual lymphatic drainage; LFLIE, low-frequency low-intensity electrotherapy; VAS, visual analogue scale; TOI, trial outcome index.						

Table 3. Carry-over effect, period effect and treatment effect

	Carry-over effect		Period effect		Treatment effect				
	Mean [95% CI] of the difference between baseline and end of washout by group of order		Mean difference between treatments' change by group of order		Mean change by treatment in the whole sample (n = 30)				
	Group A	Group B	Group A	Group B	MLD	P-value ²	LFLIE	P-value ²	P-value ³
Lymphoedema volume (mL)	-19.68 [-75.27, 35.92]	-3.94 [-103.8, 95.99]	-24.30	2.07	-33.52	0.048	-19.77	0.358	0.608
VAS pain (mm)	2.56 [-4.96, 10.07]	15.17 [-7.31, 37.64]	4.17	23.83	-1.07	0.723	-13.10	0.009	0.050
VAS heaviness (mm)	-6.22 [-14.31, 1.86]	-1.75 [-16.61, 13.11]	9.33	15.58	-4.40	0.281	-16.23	0.001	0.079
VAS tightness (mm)	1.22 [-9.36, 11.80]	-8.42 [-27.39, 10.56]	1.78	3.67	-3.83	0.322	-6.37	0.035	0.605
Health-related quality of life									
FACT-B+4 subscales									
Physical well-being	0.05 [-1.33, 1.43]	-1.22 [-3.83, 1.39]	-0.32	-2.80	0.26	0.643	1.41	0.044	0.188
Social well-being	-1.67 [-3.21, -0.13]	1.71 [-0.11, 3.53]	1.17	0.84	1.32	0.066	0.27	0.752	0.299
Emotional well-being	-1.29 [-2.94, 0.37]	-1.56 [-4.52, 1.40]	0.12	-3.33	0.60	0.268	1.72	0.023	0.265
Functional well-being	-1.70 [-3.69, 0.29]	-2.46 [-6.40, 1.48]	0.39	-4.91	0.12	0.868	1.64	0.089	0.238
Breast cancer subscale	-0.39 [-2.47, 1.69]	-2.26 [-5.78, 1.26]	0.22	-6.73	-0.95	0.276	1.31	0.138	0.085
Arm subscale	-0.54 [-1.79, 0.70]	0.10 [-2.84, 3.04]	-0.26	-2.60	0.61	0.281	1.74	0.046	0.334
FACT-B+4 summaries									
FACT-General	-4.50 [-7.62, -1.38]	-3.02 [-12.84, 6.81]	0.83	-11.71	2.49	0.096	5.84	0.006	0.197
FACT-Breast	-5.00 [-9.39, -0.60]	-5.56 [-18.65, 7.52]	1.50	-19.63	2.12	0.302	7.66	0.013	0.130
FACT-TOI	-1.96 [-5.67, 1.75]	-5.94 [-15.44, 3.55]	0.17	-16.47	0.04	0.977	5.42	0.015	0.074

MLD, manual lymphatic drainage; LFLIE, low-frequency low-intensity electrotherapy; VAS, visual analogue scale.

1. Unpaired T-test comparing the mean difference between treatments' change of group A and B.

2. Paired T-test comparing pre- and post-treatment means.

3. Paired T-test comparing mean change of manual lymphatic drainage and low-frequency low-intensity treatment.

presented significantly higher differences between treatment changes.

There were no reported adverse effects with manual lymphatic drainage treatment. As mentioned above, there was one patient with an episode of erysipelas on the fourth day of treatment with low-frequency low-intensity electrotherapy, who refused to come to the hospital for a control measurement until three weeks later, when the erysipelas had disappeared. On the third day of low-frequency low-intensity electrotherapy treatment, one patient presented erythema on the back of her hand which she attributed to a fold in her garment. When the garment was removed for two days the erythema disappeared and she continued with the treatment sessions. One patient showed skin irritation at an electrode point when receiving low-frequency low-intensity electrotherapy. When the intensity of the application was lowered, the problem was solved and she completed all the treatment sessions.

Discussion

To our knowledge, this is the first clinical trial to compare the efficacy of low-frequency low-intensity electrotherapy with other breast cancer-related lymphoedema treatments. Although the benefits of low-frequency low-intensity electrotherapy on most symptoms and health-related quality of life were statistically significant, they were not significantly different from that of manual lymphatic drainage.

In terms of lymphoedema volume change, the effect of low-frequency low-intensity electrotherapy in our sample was negligible, as was the manual lymphatic drainage effect. Ricci⁹ reported a reduction of volume in 57% of their 28 upper limb secondary lymphoedema patients treated with low-frequency low-intensity electrotherapy, but there is no information about the amount of change. In a systematic review, Moseley et al.⁴ summarized the following lymphoedema volume reductions: 42% by manual lymphatic drainage and compression; 27% by complex decongestive therapy; 24% by manual lymphatic drainage; and 25% reduction by pneumatic pump therapy. Our findings differed substantially from these values

because neither manual lymphatic drainage nor low-frequency low-intensity electrotherapy resulted in a volume reduction of more than 5%. However, most of these studies were focused on the initial reductive phase.

The fact that we did not obtain comparable lymphoedema volume reductions with low-frequency low-intensity electrotherapy nor with manual lymphatic drainage suggests that our sample could be different from those reported, probably because treatment was applied in the maintenance phase to a sample of previously treated patients with well-controlled lymphoedema. On the one hand, this homogenized the sample in order to avoid recently established lymphoedemas which are more responsive to treatment.⁶ But on the other hand, this could have limited the degree of the possible benefit obtained because all patients were properly controlled by periodical treatment sessions (once or twice per year) with manual lymphatic drainage. Moreover, most patients (28, 87.5%) regularly used compression garments, a strong factor in stabilizing lymphoedema volume in the maintenance phase.¹⁸

Lymphoedema has a negative health-related quality of life impact in breast cancer patients,^{19–25} so measuring this impact is considered important when evaluating treatments for breast cancer-related lymphoedema. In this trial, differences between both treatments on health-related quality of life changes were not statistically significant. However, the magnitude of change after low-frequency low-intensity electrotherapy was larger than after manual lymphatic drainage: the FACT-General improved by 5.8 vs. 2.5 points on average; FACT-Breast by a mean of 7.7 vs. 2.1 points; and trial outcome index a mean of 5.4 vs. 0.04 points. Furthermore, all these changes after low-frequency low-intensity electrotherapy treatment just meet the minimally important differences reported by Eton et al.¹⁵ (5–6, 7–8 and 5–6 points, respectively). With manual lymphatic drainage, the changes are far from these values. This is a rather paradoxical result: in our opinion, it suggests that low-frequency low-intensity electrotherapy could be effective in improving health-related quality of life, but there was not enough power to demonstrate differences with manual lymphatic drainage for secondary outcomes.

Pain, heaviness and tightness were significantly reduced after low-frequency low-intensity electrotherapy treatment, while after manual lymphatic drainage there were no significant differences in our sample. Nonetheless, differences between low-frequency low-intensity electrotherapy and manual lymphatic drainage for these symptoms were not statistically significant either. In any case, low-frequency low-intensity electrotherapy was as effective as manual lymphatic drainage in the analysed outcomes. Ricci⁹ reported that patients treated by low-frequency low-intensity electrotherapy improved in their 'feeling of gravity and hardening'. As to Jahr et al.⁸ a significant decrease in pain (from 4.0 to 2.1) was reported for breast lymphoedema patients treated with very low-frequency low-intensity therapy combined with manual drainage.

In our study, the washout period worked adequately and there was no carry-over effect for most of the outcomes studied. Only some health-related quality of life summaries showed that the effect of low-frequency low-intensity electrotherapy treatment persisted after the washout period, but this effect was slight and the lowest limit of the 95% confidence interval (95% CI) was close to zero (-1.38 and -0.6). This means that a one-month washout time was long enough for the measurement of symptoms and volume. Williams et al.,¹⁷ in a cross-over study comparing manual lymphatic drainage with simple self-applied lymphatic drainage, used a washout period of six weeks, similar to our mean of 47.5 days.

In regard to adverse effects, we cannot be sure but we think that the episode of erysipelas was an accidental coincidence, though more attention should be paid to this point to confirm it. The intolerance to the electrode was easily solved by lowering the intensity of application and we considered it a minor problem. We therefore conclude that the treatment was well tolerated and there were no severe adverse effects.

There are some limitations to be considered in this trial. First, the small sample size and the fact that patients were not blinded for the treatment they received are the greatest potential bias problems. Second, selecting chronic lymphoedema patients limits the conclusion to only this chronic phase. The effect of low-frequency low-intensity

electrotherapy in early lymphoedema and in the intensive phase of lymphoedema treatment would require future studies. Third, the study was designed to determine the immediate effect after 10 sessions of treatment with no further follow-up. Fourth, there was a period effect for several health-related quality of life outcomes studied. Both treatments showed additional benefits (higher changes) when administered after a previous one, but this additional benefit was greater for low-frequency low-intensity electrotherapy. This could indicate that combined treatments may result in more therapeutic benefits. Finally, the evaluated low-frequency low-intensity electrotherapy was associated with the maintenance methods that patients had been doing, such as compression garments. Compression is accepted for most authors as a measure of lymphoedema volume maintenance. Since there was very little information available about the effectiveness of low-frequency low-intensity electrotherapy, we believe that we should not expose patients to a worsening of oedema if they left maintenance treatment. In this context, it seems reasonable to assume that if patients did not change their maintenance treatment during the study, changes could be attributed to the added intervention.

Lymphoedema is a condition about which many aspects are still unknown, and for which there is no definitive treatment. The tolerance and acceptance of this new treatment was good. It supports the interest of further studies with low-frequency low-intensity electrotherapy to confirm the existence of beneficial effects in terms of health-related quality of life, and to identify which patients may obtain benefit from it (acute lymphoedema, lower limb lymphoedema, etc.).

In conclusion, this is the first study comparing low-frequency low-intensity electrotherapy with manual lymphatic drainage for several relevant outcomes (volume, pain, heaviness, tightness and health-related quality of life) in patients with chronic breast cancer-related lymphoedema. Although differences between both treatments' changes were not statistically significant, the observed trend towards a better health-related quality of life is remarkable in low-frequency low-intensity electrotherapy. More studies are needed in order to assess that there is a possible new and effective therapy for

lymphoedema patients, and at which phases of treatment the benefit could be highest.

Clinical messages

- There was no significant difference in outcomes between low-frequency low-intensity electrotherapy and manual lymphatic drainage treatments in chronic breast cancer-related lymphoedema.
- Tolerance and acceptance of this new treatment was good, and there was no relevant adverse effect.
- There is a trend towards a better health-related quality of life with the new treatment.

Authors Contributors

RB conceived the study, participated in its design and coordination, gave support to data analysis, carried out the interpretation of data and wrote the article. MT contributed to the design of the study, collected the data, gave support in the writing process and reviewed the article for important intellectual content. MF contributed to the design of the study, conceived and oversaw the statistical analyses, participated in the interpretation of data, and reviewed the article for important intellectual content. JMM contributed to the design of the study, gave support for the interpretation of the data and reviewed the article. ED participated in the design of the study, contributed to the interpretation of the data and critically reviewed the article for important intellectual content. OC carried out the statistical analyses, contributed to the writing process, analysis strategy and interpretation of data, and reviewed the article for important intellectual content. FE participated in the design of the study, gave support to the interpretation of data, and reviewed the article for important intellectual content; all authors read and approved the final manuscript.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2003; 36: 84–91.
2. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. 2009 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2009; 42: 51–60.
3. National Lymphedema Network NL. Position Statement of the National Lymphedema Network. Topic: Treatment (approved by the NLN Board of Directors: 8 October 2006; Review Date: 8 October 2009). <http://www.lymphnet.org> (accessed 4 October 2010).
4. Moseley A, Carati C and Piller N. A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment. *Ann Oncol* 2007; 18: 639–646.
5. Karki A, Anttila H, Tasmuth T and Rautakorpi UM. Lymphoedema therapy in breast cancer patients: a systematic review on effectiveness and a survey of current practices and costs in Finland. *Acta Oncol* 2009; 48: 850–859.
6. McNeely ML, Magee DJ, Lees AW, Bagnall KM, Haykowsky M and Hanson J. The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86: 95–106.
7. Kozanoglu E, Basaran S, Paydas S and Sarpel T. Efficacy of pneumatic compression and low-level laser therapy in the treatment of postmastectomy lymphoedema: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2009; 23: 117–124.
8. Jahr S, Schoppe B and Reisschauer A. Effect of treatment with low-intensity and extremely low-frequency electrostatic fields (Deep Oscillation) on breast tissue and pain in patients with secondary breast lymphoedema. *J Rehabil Med* 2008; 40: 645–650.
9. Ricci M. The sound wave lymphatic drainage. *Eur J Lymphol* 2005; 15: 33–37.
10. Taylor R, Jayasinghe UW, Koelmeyer L, Ung O and Boyages J. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema. *Phys Ther* 2006; 86: 205–214.
11. Bonomi AE, Cella DF, Hahn EA, et al. Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) quality of life measurement system. *Qual Life Res* 1996; 5: 309–320.

12. Brady MJ, Cella DF, Mo F, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol* 1997; 15: 974–986.
13. Coster S, Poole K and Fallowfield LJ. The validation of a quality of life scale to assess the impact of arm morbidity in breast cancer patients post-operatively. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 68: 273–282.
14. Beaulac SM, McNair LA, Scott TE, LaMorte WW and Kavanah MT. Lymphedema and quality of life in survivors of early-stage breast cancer. *Arch Surg* 2002; 137: 1253–1257.
15. Eton DT, Cella D, Yost KJ, et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 898–910.
16. Sander A, Hajer N, Hemenway K and Miller A. Upper-extremity volume measurements in women with lymphedema: a comparison of measurements obtained via water displacement with geometrically determined volume. *Phys Ther* 2002; 82: 1201–1212.
17. Williams A, Vadgama A, Franks P and Mortimer P. A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2002; 11: 254–261.
18. Vignes S, Porcher R, Arrault M and Dupuy A. Long-term management of breast cancer-related lymphedema after intensive decongestive physiotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 285–290.
19. Pyszel A, Malyszczak K, Pyszel K, Andrzejak R and Szuba A. Disability, psychological distress and quality of life in breast cancer survivors with arm lymphedema. *Lymphology* 2006; 39: 185–192.
20. Deutsch M, Land S, Begovic M and 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: 1020–1024.
21. Park JH, Lee WH and Chung HS. Incidence and risk factors of breast cancer lymphoedema. *J Clin Nurs* 2008; 17: 1450–1459.
22. Thomas-Maclean RL, Hack T, Kwan W, Towers A, Miedema B and Tilley A. Arm morbidity and disability after breast cancer: new directions for care. *Oncol Nurs Forum* 2008; 35: 65–71.
23. Meeske K, Sullivan-Halley J, Smith A, et al. Risk factors for arm lymphedema following breast cancer diagnosis in Black women and White women. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113: 383–391.
24. Shih Y, Xu Y, Cormier J, et al. Incidence, treatment costs, and complications of lymphedema after breast cancer among women of working age: a 2-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2007–2014.
25. Ridner SH. Quality of life and a symptom cluster associated with breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer* 2005; 13: 904–911.

**RESUMEN GLOBAL
DE
RESULTADOS**

RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS

A continuación se resumen los principales hallazgos de los 3 manuscritos haciendo referencia a las tablas y figuras de los artículos en los que han sido publicados.

Validación de la versión española del Functional Assessment of Cancer Therapy Questionnaire for Breast Cancer (FACT-B+4)

Se incluyeron 104 pacientes con cáncer de mama incidente y 30 con linfedema crónico. Las características de las dos muestras se presentan en el **Anexo 1** (pág. 95). La edad media fue de 59 años en las pacientes con cáncer de mama incidente y de 65 en las de linfedema crónico. La mayoría de pacientes incidentes presentaron un tumor en estadio T1 (65,4%), N0 (75%), tratado con tumorectomía y biopsia selectiva del ganglio centinela (67,3%). En la muestra de linfedema crónico, los tumores estaban en estadio más avanzado (N>1 en el 73,8%) y se practicó linfadenectomía axilar al 66,7%.

La proporción de pacientes sin puntuación fue inferior al 10% (**Tabla 1**, pág. 48 -686-), excepto en la escala de Extremidad Superior (15,4%). Los efectos suelo fueron prácticamente inexistentes y únicamente la escala de Extremidad Superior presentó un efecto techo elevado (67%). Los coeficientes de fiabilidad fueron >0,7 para la mayoría de las puntuaciones (**Anexo 2**, pág. 96).

Las puntuaciones de Bienestar Físico, Cáncer de Mama, Extremidad Superior y Trial Outcome Index discriminaron entre pacientes con y sin quimioterapia

($p < 0,05$), mientras que la escala de Extremidad Superior discriminó entre pacientes con y sin linfadenectomía ($p < 0,001$) (**Figura 1 A**, pág. 49 -687-). En la sub-muestra de empeoramiento, el FACT-B+4 detectó cambios en Bienestar Físico, Emocional, Funcional, Extremidad Superior y en el sumario Trial Outcome Index (**Figura 1 B**, pág. 49 -687-).

Anexo 1. Características basales de las pacientes de ambas muestras.

	Incidentes	Linfedemas	p-valor
Edad	59.0 (8.5)	65.2 (8.2)	< 0.001
IMC	32.0 (23.3)	30.3 (5.8)	0.673
Extremidad Superior Afectada			
Diferencia volumen (ml)	17.2 (140.8)	595.8 (452.2)	< 0.001
Dolor Escala Visual Analógica (mm)	10.9 (23.8)	14.2 (23.6)	0.504
Disestesias	11 (10.6%)	17 (56.7%)	< 0.001
Pesadez	3 (2.9%)	17 (56.7%)	< 0.001
Tensión-hinchazón	2 (1.9%)	30 (100.0%)	< 0.001
Déficit neurológico	3 (2.9%)	2 (6.7%)	0.336
Clasificación TNM			
T In situ	11 (10.6%)	1 (3.3%)	
1	68 (65.4%)	11 (36.7%)	
2	24 (23.1%)	5 (16.7%)	< 0.001
3	1 (1.0%)	2 (6.7%)	
4	---	2 (6.7%)	
x	---	9 (30.0%)	
N 0	78 (75.0%)	6 (26.1%)	< 0.001
>=1	26 (25.1%)	26 (25.1%)	
M 0	104 (100.0%)	21 (91.3%)	0.010
1 o X	---	2 (8.7%)	
Histología			
Carcinoma Ductal Infiltrante	93 (89.4%)	18 (60.0%)	< 0.001
Carcinoma Lobulillar	9 (8.7%)	4 (13.3%)	
Otros	2 (2.0%)	2 (6,6%)	
Grado de diferenciación			
1	29 (31.2%)	5 (26.3%)	
2	36 (38.7%)	8 (42.1%)	0.914
3	28 (30.1%)	6 (31.6%)	
Tratamiento quirúrgico			
Tumorectomía+Ganglio Centinela	70 (67.3%)	10 (33.3%)	< 0.001
Tumorectomía + Linfadenectomía Axilar	25 (24.0%)	6 (20.0%)	
Mastectomía + Linfadenectomía Axilar	9 (8.7%)	14 (46.7%)	
Estudios realizados			
Estudios primarios incompletos	28 (29.2%)	13 (48.1%)	
Estudios primarios completos	40 (41.7%)	11 (40.7%)	0.094
Estudios secundarios	14 (14.6%)	3 (11.1%)	
Estudios universitarios	14 (14.6%)	0 (0.0%)	
Situación laboral			
Trabaja	37 (38.1%)	3 (10.0%)	
Paro	6 (6.2%)	0 (0.0%)	
Ama de casa	32 (33.0%)	17 (56.7%)	0.009
Incapacitado	3 (3.1%)	3 (10.0%)	
Jubilado	19 (19.6%)	7 (23.3%)	

Anexo 2. Distribución de las puntuaciones de la evaluación inicial (n=104) y final (n=82) a los 12 meses, en la cohorte de pacientes con cáncer de mama incidente.

	Pacientes con algún ítem no contestado (%)		Pacientes con alguna escala sin puntuación (%)		Rango teórico	Rango observado		Efecto suelo (%)		Efecto techo (%)		Media (DE)	Alfa de Cronbach
	Inicial	12 m.	Inicial	12 m.		Inicial	12 m.	Inicial	12 m.	Inicial	12 m.		
FACT-B+4 Escalas													
Bienestar Físico	33,7	2,5	2,9	0,0	0-28	9-28	6-28	0,0	0,0	21,8	9,9	24,2 (4,1)	0,75
Bienestar Social	53,8	50,6	5,8	0,0	0-28	0-28	11-28	1,0	0,0	16,3	9,9	22,2 (5,2)	0,75
Bienestar Emocional	7,7	3,7	4,8	0,0	0-24	0-23	1-24	2,0	0,0	0,0	4,9	13,9 (4,9)	0,69
Bienestar Funcional	7,7	3,7	4,8	0,0	0-28	1-28	4-28	0,0	0,0	1,0	3,7	18,1 (5,4)	0,92
Cáncer de mama	17,3	16,0	5,8	2,5	0-36	8-35	8-33	0,0	0,0	0,0	0,0	21,9 (5,1)	0,52
Extremidad Superior	18,3	4,9	15,4	2,5	0-20	3-20	5-20	0,0	0,0	67,0	38,0	18,8 (3,1)	0,89
FACT-B+4 Sumarios													
FACT-G	66,3	51,9	8,7	0,0	0-108	33-102	26-104	0,0	0,0	0,0	0,0	78,3 (14,0)	0,88
FACT-B	69,2	60,5	8,7	2,5	0-144	43-133	43-133	0,0	0,0	0,0	0,0	100,2 (16,9)	0,90
TOI	43,3	17,3	6,7	2,5	0-92	20-87	26-85	0,0	0,0	0,0	0,0	64,2 (11,6)	0,82
SF-36 Dimensiones													
Función Física	5,8	1,2	1,0	0,0	0-100	14-100	15-100	0,0	0,0	20,4	6,2	77,4 (21,4)	0,96
Rol Físico	2,9	0,0	1,9	0,0	0-100	0-100	0-100	2,0	3,7	45,1	14,8	78,1 (25,3)	0,95
Dolor Corporal	1,0	0,0	1,0	0,0	0-100	0-100	0-100	1,9	1,2	26,2	11,1	68,7 (28,0)	0,87
Salud General	4,8	3,7	1,9	2,5	0-100	5-95	15-100	0,0	0,0	0,0	1,3	59,4 (19,5)	0,74
Vitalidad	3,8	0,0	1,9	0,0	0-100	0-100	0-100	2,9	2,5	2,9	2,5	61,4 (24,1)	0,81
Función Social	2,9	0,0	1,0	0,0	0-100	0-100	0-100	1,9	1,2	44,7	44,4	80,3 (23,9)	0,69
Rol Emocional	1,9	0,0	1,9	0,0	0-100	0-100	0-100	2,0	2,5	46,1	46,9	81,5 (23,5)	0,91
Salud Mental	4,8	1,2	2,9	0,0	0-100	0-100	0-100	3,0	1,2	2,0	1,2	59,8 (24,4)	0,87

Impacto de la biopsia selectiva del ganglio centinela y de la linfadenectomía axilar en la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama.

Entre Octubre de 2006 y Febrero de 2009 un total de 121 pacientes aceptaron participar en el estudio. Fueron finalmente incluidas 93 pacientes, de las cuales 64 fueron sometidas a biopsia selectiva del ganglio centinela, 9 a biopsia selectiva del ganglio centinela y posteriormente a linfadenectomía axilar y 20 fueron sometidas a linfadenectomía axilar directamente. El grupo de linfadenectomía axilar quedó por tanto formado por 29 pacientes.

La **Tabla 1** (pág. 63) muestra las características de las pacientes incluidas. La mayoría de pacientes presentaban un estadio T1 (67,7%) y habían sido tratadas con cirugía conservadora de mama (95,2%).

La **Tabla 2** (pág. 64) muestra las puntuaciones de calidad de vida antes y después de la cirugía. Entre las pacientes sometidas a biopsia selectiva del ganglio centinela se observó un deterioro en las escalas FACT de Bienestar Físico y de Extremidad Superior, así como en el sumario Trial Outcome Index. Comparado con el pre-quirúrgico la escala FACT de Bienestar Emocional mejoró significativamente (medias de 16.8 vs. 14.3, $p=0.001$). Un patrón similar se observó en el grupo sometido a linfadenectomía axilar, excepto para la escala FACT de Bienestar Físico y el Trial Outcome Index, que no presentaron cambios significativos. En ambos grupos se observó un descenso significativo en Componente Sumario Físico del SF-36 tras la cirugía, que persistía a los 12 meses.

El riesgo relativo de presentar edema subjetivo y disestesias fue más alto para el grupo de linfadenectomía axilar que para el grupo de biopsia selectiva del ganglio centinela (2,11 y 1,97 respectivamente a los 12 meses, $p < 0,01$) (**Tabla 3**, pág. 65).

Los resultados principales de los modelos de Ecuaciones de Estimación Generalizadas (GEE), ajustados por las variables relevantes se muestran en la **Tabla 4** (pág. 68). El grupo de biopsia selectiva del ganglio centinela presentaba a los 12 meses un deterioro en la escala de Extremidad Superior del FACT-B+4 (estimación de cambio de -1.6 puntos, $p < 0,01$, en el coeficiente Beta), mientras que el deterioro en el grupo de linfadenectomía axilar era casi de dos puntos adicionales más alto comparado con el grupo de biopsia selectiva del ganglio centinela ($p = 0.009$).

Ni el sumario global FACT-B+4 ni el Componente Sumario Físico del SF-36 mostraron diferencias significativas entre ambos grupos (**Tabla 4**, pág. 68).

La **Figura 1** (pág. 66) muestra la evolución de la calidad de vida de cada uno de los grupos durante el seguimiento. El impacto de la cirugía en la escala de Extremidad Superior fue mayor entre las pacientes sometidas a linfadenectomía axilar, con diferencias significativas entre ambos grupos a 1, 6 y 12 meses tras la cirugía. El impacto de la cirugía en el Trial Outcome Index fue mayor a corto plazo. Ambos grupos mostraron un patrón similar de deterioro inicial y posterior recuperación en el FACT-B+4. No se hallaron diferencias entre ambos grupos por lo que respecta al Componente Sumario Físico y al Componente Sumario Mental del SF-36.

La **Figura 2** (pág. 67) muestra la evolución de los valores de calidad de vida en relación al nivel educacional. Las pacientes con estudios primarios presentaron valores basales más bajos (peor calidad de vida) en el Trial Outcome Index y el FACT-B+4 Sumatorio Global, pero estas diferencias desaparecieron tras la cirugía. Por lo que respecta al SF-36 solamente mostró diferencias significativas entre niveles educativos a los 6 meses en el Componente Sumario Físico y a 1 mes en el Componente Sumario Mental.

Eficacia de la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad en el tratamiento del linfedema relacionado con cáncer de mama: ensayo clínico aleatorizado cruzado.

La **Figura 1** (pág. 83 -611-) muestra el diagrama de flujos del estudio. De las 36 pacientes aleatorizadas, 30 finalizaron el tratamiento y fueron incluidas en el análisis.

Las características demográficas y médicas de la muestra se presentan en la **Tabla 1** (pág. 84 -612-). La **Tabla 2** (pág. 85 -613-) muestra los resultados descriptivos a cada evaluación, así como el efecto para los grupos A y B.

En general, no hubo efecto residual o “carry-over”, excepto para alguna de las puntuaciones de calidad de vida del grupo A. Por otro lado, se observó un efecto período en alguna de las puntuaciones de calidad de vida, donde el grupo B presentó mayores cambios al final de los tratamientos (**Tabla 3**, pág. 86 -614-).

No hubo diferencias significativas al comparar los cambios obtenidos tras la aplicación del tratamiento de electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad con los cambios obtenidos tras la aplicación del drenaje linfático manual (**Tabla 3**, pág. 86 -614-).

Tras la aplicación de la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad no se redujo el volumen del linfedema (media del cambio = 19,77 mL, $p=0,36$), aunque sí se observaron reducciones significativas en el dolor (disminución media de 13,1 mm, $p=0,009$), la pesadez (disminución media de 16,2 mm, $p=0,001$) y la tirantez (disminución media de 6.4 mm, $p=0,035$). Asimismo

los sumatorios del FACT-B+4 mejoraron significativamente (FACT General una media de 5.8 puntos, $p=0,006$; FACT Cáncer de Mama una media de 7,7 puntos, $p=0,013$; Trial Outcome Index una media de 5,4 puntos, $p=0,015$).

Tras la aplicación del drenaje linfático manual no se observaron diferencias significativas en ninguna de las medidas de resultado (**Tabla 3**, pág. 86 -614-).

La tolerancia y aceptabilidad de la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad fue buena, y no se observaron efectos adversos relevantes.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Validación de la versión española del Functional Assessment of Cancer Therapy Questionnaire for Breast Cancer (FACT-B+4)

El bajo porcentaje de pacientes sin puntuaciones refleja la buena aceptación del cuestionario FACT-B+4. Únicamente cabe destacar el 15,4% de pacientes sin puntuación en la escala de Extremidad Superior. Probablemente este resultado sea atribuible a la pregunta de introducción de esta escala (“¿En qué lado fue su operación de seno?”), que en la evaluación pre-quirúrgica puede hacer que los ítems que contiene sean interpretados como no aplicables por la paciente. De forma parecida, previamente a la cirugía las pacientes declaran no percibir molestias en la extremidad superior, y ello explica el elevado efecto techo de la evaluación inicial (67%), que descendió a 32%, 36% y 39% en las evaluaciones de seguimiento post-quirúrgicas.

Los resultados de consistencia interna y de reproducibilidad apoyan la fiabilidad del instrumento, puesto que la mayoría de las puntuaciones alcanzaron el estándar de 0,7 recomendado para las comparaciones de grupo (Trust 2002). El bajo coeficiente de consistencia interna de la escala de Cáncer de Mama (0,52) fue similar a los valores obtenidos por Coster y cols. (Coster et al. 2001)(0,62) y Brady y cols. (Brady et al. 1997)(0,63) en los estudios de la validación de la versión original, sugiriendo que no se debe a un problema de equivalencia de la versión en español.

La diferencia entre las pacientes que recibieron y las que no recibieron quimioterapia llegó a la mínima diferencia importante (Eton et al. 2004) en la escala de Cáncer de Mama (2,3 puntos; 20,4 vs 22,7) y el sumario Trial

Outcome Index (6 puntos; 57,9 vs 63,9). De forma similar al estudio de Coster y cols. (Coster et al. 2001), las pacientes con linfedema crónico presentaron mayor impacto en la Extremidad Superior que las pacientes incidentes tratadas con tumorectomía y biopsia selectiva del ganglio centinela (14,1 vs 17,7; $p < 0,001$). Por último, el cambio observado en la sub-muestra de empeoramiento alcanzó la mínima diferencia importante en el sumario Trial Outcome Index (5,7 puntos; 63,3 vs 57,6), siendo similar a la del cuestionario original (Coster et al. 2001).

Entre las limitaciones del estudio, cabe destacar que la muestra de pacientes con cáncer de mama incidente procede de un programa de cribado, por lo que el porcentaje de tumores diagnosticados in situ o T1 es elevado, y tanto la tumorectomía como la mastectomía asociadas a linfadenectomía están infrarrepresentadas.

Por otra parte, la escala de Extremidad Superior presentó baja sensibilidad al cambio. Ello puede ser atribuible a un cambio real menor en nuestra muestra, con una proporción mucho mayor de pacientes tratadas con técnicas quirúrgicas menos agresivas (la biopsia selectiva del ganglio centinela representó un 67,7% de la muestra en nuestro estudio mientras que representó sólo un 34% en el estudio de Coster y cols. (Coster et al. 2001)). Los problemas de fiabilidad señalados para la escala de extremidad superior del cuestionario de cáncer de mama EORTC QLQ-BR23 (Sprangers et al. 1996), cuestionan la capacidad de estos instrumentos desarrollados en la década de los años 90 para medir el impacto del linfedema en las pacientes actuales.

En conclusión, se trata del primer estudio sobre las características métricas del FACT-B+4 en pacientes españolas con cáncer de mama; nuestros

resultados son similares a los del cuestionario original y apoyan la equivalencia de la versión disponible en español. Estos hallazgos avalan la idoneidad del FACT-B+4 para ser utilizado en nuestro país o en estudios internacionales.

Impacto de la biopsia selectiva del ganglio centinela y de la linfadenectomía axilar en la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama.

En este estudio observacional de pacientes con cáncer de mama se observa que al año del tratamiento quirúrgico persisten diferencias relevantes entre las pacientes sometidas a biopsia selectiva del ganglio centinela y pacientes sometidas a linfadenectomía axilar en cuanto a la morbilidad de la extremidad superior y el impacto de esta morbilidad en la función y en la calidad de vida. Sin embargo, utilizando cuestionarios de calidad de vida genéricos no se detectan diferencias relevantes en la calidad de vida.

El deterioro de la función de la extremidad superior tras la cirugía medido a través del FACT-B+4 se mantuvo en ambos grupos a lo largo del año de seguimiento, pero este deterioro fue mayor para el grupo sometido a linfadenectomía axilar. La magnitud o importancia clínica de las diferencias entre ambos grupos de pacientes se interpretó utilizando el tamaño del efecto estandarizado (Kazis et al. 1989), donde 0,2 desviaciones estándar representan una diferencia pequeña, 0,5 representa una diferencia moderada y 0,8 una diferencia grande. Al final del seguimiento las pacientes del grupo de linfadenectomía axilar puntuaron casi 2 puntos menos en la escala de Extremidad Superior que las pacientes del grupo de biopsia selectiva del ganglio centinela (coeficiente de regresión Beta = -1,96, $p=0,009$); considerando que la desviación estándar de la puntuación basal de Extremidad Superior fue de 2,0, el tamaño del efecto fue grande (ES=0,98), indicando una diferencia relevante, además de estadísticamente significativa, entre las pacientes tratadas con biopsia selectiva del ganglio centinela y aquellas tratadas con linfadenectomía axilar. Nuestros

resultados fueron casi idénticos a los resultados del ensayo clínico ALMANAC, que incluyó el desarrollo de la nueva escala de Extremidad Superior para mejorar el módulo específico de cáncer de mama, resultando en el cuestionario FACT-B+4 (Coster et al. 2001; Fleissig et al. 2006). Peintinger y cols. (Peintinger et al. 2003) también informaron resultados similares con la sub-escala de Extremidad Superior del EORTC QLQ-BR23: las pacientes tratadas con linfadenectomía axilar mostraron un deterioro mayor (media de 12,9 puntos, IC del 95% 6,2 a 19,6) que las pacientes tratadas con biopsia selectiva del ganglio centinela (media de -5,5 puntos, IC del 95% -14,1 a 3,1).

La escala de Extremidad Superior midió el impacto de la morbilidad de la extremidad superior en la calidad de vida de las pacientes. En este sentido, las diferencias observadas entre los dos grupos de tratamiento en esta escala reflejaron las diferencias en las molestias percibidas por las pacientes debido al aumento de volumen y de síntomas, mayor en el grupo de linfadenectomía axilar comparado con la biopsia selectiva del ganglio centinela (p.e. 69.2% vs 25.5% de mujeres con disestesias a los 12 meses, $p < 0,001$). Nuestros resultados concuerdan con los reportados por Purushotham y cols. (Purushotham et al. 2005) que observaron que el grupo de biopsia selectiva de ganglio centinela tenía menor probabilidad de presentar edema subjetivo (70-80% de reducción en todos los odds ratios), menor aumento en el volumen medido y menor pérdida de movilidad del hombro.

Los sumatorios del FACT-B+4 mostraron una disminución (un deterioro en la calidad de vida relacionada con la salud) al mes de la cirugía, con una recuperación parcial posterior. No hubo diferencias significativas en el Trial

Outcome Index ni en el sumatorio global FACT-B+4 (coeficientes Beta = -1.76 y -1.34, respectivamente al mes 12) al comparar el grupo de biopsia selectiva del ganglio centinela con el grupo de linfadenectomía axilar. Las diferencias entre estos dos grupos que se observaron en el estudio ALMANAC (Fleissig et al. 2006), fueron similares, alrededor de 2 puntos en el Trial Outcome Index y en el sumario global FACT-B+4, aunque en el estudio ALMANAC las diferencias sí fueron significativas ($p=0,011$ y $p=0,024$ respectivamente). Más allá de la significación estadística, la relevancia clínica de estas diferencias es cuestionable. Los 2 puntos de diferencia detectados en el ensayo ALMANAC están lejos de los 5 puntos previamente definidos como la mínima diferencia relevante para el Trial Outcome Index y para el FACT-B+4 (Eton et al. 2004), solamente reflejan un tamaño del efecto pequeño ($<0,2$). Interpretados desde el punto de vista de la relevancia clínica, nuestros resultados son totalmente consistentes con los del estudio ALMANAC, así como con los resultados de estudios previos que utilizaron el cuestionario EORTC QLQ-30 (Peintinger et al. 2003; Kootstra et al. 2008).

Por lo que respecta a los resultados del cuestionario genérico SF-36, comparado con las normas españolas de referencia para este cuestionario (Vilagut et al. 2008), las pacientes presentaron un leve deterioro en el Componente Sumario Mental (media=45,8, DE=12,7), mientras el Componente Sumario Físico previo a la cirugía era igual a la población de referencia (media 49,5, DE=9,4). Siendo la media de la población general de mujeres españolas entre 55 y 64 años de edad de 50,1 y 48,6 respectivamente (Vilagut et al. 2008). El Componente Sumario Mental se mantuvo prácticamente estable durante todo el seguimiento. El Componente Sumario Físico se deterioró tras la cirugía y a partir de ahí se

mantuvo estable a lo largo de todo el año de seguimiento, sin que se hallaran diferencias entre los grupos de biopsia selectiva del ganglio centinela y de linfadenectomía axilar. En trabajos anteriores de Purushotham y cols. (Purushotham et al. 2005) y Del Bianco y cols. (Del Bianco et al. 2008) tampoco se encontraron diferencias significativas entre estos dos tratamientos utilizando el SF-36.

Estudios previos mostraron diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud en función del nivel educativo (Ohsumi et al. 2009; Park et al. 2011). En nuestro estudio, las mujeres con estudios primarios presentaron puntuaciones más bajas (peor calidad de vida) en el momento prequirúrgico que las que tenían estudios secundarios o universitarios. Sin embargo, las diferencias entre los diferentes niveles de educación desaparecieron tras la cirugía y posteriores controles. Estos hallazgos podrían ser un reflejo de la cobertura universal del Sistema Nacional de Salud, que facilita el mismo acceso a la prevención y al tratamiento independientemente del estatus social o económico.

En resumen, nuestros hallazgos apoyan que los instrumentos de bienestar general no reflejan el impacto de la morbilidad de la extremidad superior en la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama. Para medir el efecto de la biopsia selectiva del ganglio centinela versus la linfadenectomía axilar en la calidad de vida, se requieren escalas adecuadas que cubran también el impacto del tratamiento sobre la extremidad superior. Por otro lado, no es sorprendente que las escalas como las de función física incluidas en estos instrumentos no cubran correctamente este aspecto, ya que están enfocadas fundamentalmente a las limitaciones de movilidad de las extremidades inferiores (cualquiera que sea el cuestionario utilizado). Sin

embargo, no ocurre lo mismo con las escalas de salud emocional o social, cuyo contenido no está directamente relacionado con las limitaciones físicas, sino con el impacto en la salud mental y en la participación social. En este caso, los resultados negativos podrían estar sugiriendo que la morbilidad de la extremidad superior no tiene un impacto real en el bienestar emocional ni en el social.

Algunas limitaciones de este estudio deben ser tenidas en cuenta. En primer lugar, se trata de un estudio observacional donde las participantes no fueron asignadas aleatoriamente al grupo de tratamiento. La linfadenectomía axilar se aplicó a todas las pacientes con ganglios positivos, y el propio estadio puede impactar de forma importante en el pronóstico y la calidad de vida de una paciente con cáncer de mama. Un ensayo clínico aleatorizando las pacientes no habría sido éticamente justificable, ya que actualmente la indicación de la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela está soportada por evidencia científica de gran calidad. Para tener en cuenta los posibles efectos de las diferencias clínicas, los criterios T y N fueron incluidos en los modelos de Ecuaciones de Estimación Generalizadas (GEE), que también fueron ajustados por otras variables relevantes. En segundo lugar, la muestra final fue menor de la prevista dado que 13 pacientes rechazaron continuar en el estudio tras la cirugía, lo que comportó una muestra final de 93 pacientes. Esto fue parcialmente compensado con una pérdida de seguimiento del 14%, menor que el 20% que se asumió al calcular el tamaño de la muestra. Además, las razones por las que las pacientes abandonaron el estudio (9 del grupo de biopsia selectiva del ganglio centinela y 4 de linfadenectomía axilar) no estuvieron relacionadas con la enfermedad, tal como se comprobó por los registros médicos. Por otro lado, consideramos que las fortalezas de nuestro estudio

son su diseño longitudinal que incluye una evaluación pre-quirúrgica, así como el hecho de haber utilizado un cuestionario de calidad de vida genérico junto a uno específico, el SF-36 y el FACT-B+4, lo que nos permitió la comparación con estudios anteriores y aportar información relevante para explicar los resultados previos controvertidos.

En conclusión, estos resultados confirman que la biopsia selectiva del ganglio centinela se asocia a mayor bienestar de las pacientes que la linfadenectomía axilar. Las discrepancias observadas en estudios previos de calidad de vida que compararon la biopsia selectiva del ganglio centinela y la linfadenectomía axilar se explican por los diferentes instrumentos utilizados en la medida de la calidad de vida. Nuestros resultados confirman que hay diferencias clínicamente relevantes entre ambos tratamientos en la función de la Extremidad Superior y su morbilidad, mientras que no hay diferencias relevantes en el bienestar general en este período de tiempo, medido con un cuestionario específico como el FACT-B+4 o con un cuestionario general como el SF-36.

Eficacia de la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad en el tratamiento del linfedema relacionado con cáncer de mama: ensayo clínico aleatorizado cruzado.

Que nosotros tengamos conocimiento, este es el primer ensayo clínico que compara la eficacia de la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad con otro tratamiento para el linfedema relacionado con el cáncer de mama. No se encontraron diferencias significativas entre la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad y el drenaje linfático manual, aunque los beneficios de la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad fueron estadísticamente significativos.

En términos de cambio de volumen del linfedema, el efecto de la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad fue irrelevante en este estudio, así como también lo fue el efecto del drenaje linfático manual. Ricci (Ricci 2005) informó reducción en el volumen del linfedema en el 57% de los 28 pacientes afectados de linfedema de extremidad superior que fueron tratados con electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad, aunque este autor no da información sobre la cuantía de esta reducción. Moseley y cols. (Moseley et al. 2007) en una revisión sistemática sobre el tratamiento del linfedema, sintetizaron las siguientes reducciones de volumen con diferentes tratamientos: 42% de reducción con drenaje linfático manual y compresión; 27% con terapia física descongestiva compleja; 24% con drenaje linfático manual; y 25% de reducción con compresión neumática

Nuestros resultados difieren sustancialmente de estos valores puesto que ni el drenaje linfático manual ni la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad provocaron una reducción del volumen mayor del 5%. Creemos que esta diferencia puede ser debida que la muestra de pacientes de este

estudio fue diferente a las revisadas por Moseley y cols. La mayoría de estudios citados por estos autores se realizaron con pacientes en la fase inicial reductiva del tratamiento del linfedema, siendo en las fases iniciales cuando el linfedema responde mejor al tratamiento (McNeely et al. 2004). Sin embargo las pacientes del presente estudio eran pacientes en fase de mantenimiento, bien controladas y tratadas, lo que pudo haber limitado la posibilidad de reducir el volumen. Además, la mayoría de las pacientes de este estudio (28, el 87,5%) utilizaban prendas de compresión, un importante factor en la estabilización del volumen del linfedema en la fase de mantenimiento (Vignes et al. 2007).

El linfedema tiene un impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud en las pacientes con cáncer de mama (Ridner 2005; Pyszel et al. 2006; Deutsch et al. 2008; Park et al. 2008; Thomas-Maclean et al. 2008; Meeske et al. 2009; Shih et al. 2009), por tanto es importante medir este impacto cuando se evalúan los tratamientos para el linfedema en estas pacientes. En este ensayo no se encontraron diferencias significativas en términos de cambio en la calidad de vida relacionada con la salud cuando se compararon ambos tratamientos. Sin embargo la magnitud de los cambios tras la aplicación de la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad fueron más importantes que tras el drenaje linfático manual: el FACT-General mejoró una media 5,8 vs 2,5 puntos; FACT Cáncer de Mama mejoró una media de 7,7 vs 2,1 puntos; y el Trial Outcome Index una media de 5,4 vs 0,04 puntos. Además, todos los cambios tras la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad alcanzaron las diferencias mínimamente importantes descritas por Eton y cols.: 5-6, 7-8 y 5-6 puntos respectivamente (Eton et al. 2004). Con el drenaje linfático manual los cambios quedan lejos de estos valores de diferencia mínimamente

importante. Estos resultados en nuestra opinión sugieren que la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad podría mejorar las puntuaciones en calidad de vida relacionada con la salud, pero no se alcanzó el suficiente poder estadístico para demostrar diferencias entre ambos tratamientos, puesto que el cálculo del tamaño de la muestra se realizó para las diferencias en volumen como medida de resultado principal.

El dolor, la pesadez y la tirantez disminuyeron de manera significativa tras el tratamiento con electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad, mientras que tras el drenaje linfático manual no se encontraron diferencias significativas. No obstante, las diferencias no eran significativas al comparar los resultados en estos síntomas entre la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad con el drenaje linfático manual. En todo caso, la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad fue tan efectiva como el drenaje linfático manual en las medidas de resultado analizadas. Ricci (Ricci 2005) informó que los pacientes tratados con electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad mejoraron en su “sensación de pesadez y de endurecimiento”. Por otro lado, Jahr y cols. (Jahr et al. 2008) informaron una disminución significativa del dolor (4.0 vs 2.1) tras la aplicación de electroterapia de muy baja frecuencia y baja intensidad junto a drenaje linfático manual en pacientes con linfedema de mama.

El período de lavado del estudio funcionó adecuadamente y no hubo efecto residual o “carry-over” para la mayoría de medidas de resultado estudiadas. Solamente alguno de los sumarios de la medida de la calidad de vida relacionada con la salud mostró una persistencia del efecto de la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad tras el período de lavado, pero este efecto fue leve y el límite bajo del 95% del intervalo de

confianza fue cercano al cero (-1.38 y -0.6). Esto significa que el período de lavado de un mes fue suficiente para la medida de los síntomas y el volumen. Williams y cols. (Williams et al. 2002) en un ensayo cruzado compararon el drenaje linfático manual y el auto-masaje de drenaje, y utilizaron un período de lavado de 6 semanas, similar a nuestra media de 47.5 días.

Por lo que respecta a los efectos adversos, creemos que la celulitis que presentó una paciente fue una coincidencia, ya que los episodios inflamatorios son frecuentes en las pacientes con linfedema. En todo caso habrá que seguir investigando este aspecto para confirmar la seguridad del tratamiento de electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad. También se observó intolerancia cutánea en el punto de aplicación de un electrodo, que fue resuelta disminuyendo la intensidad de la aplicación, por lo que cual lo consideramos un problema menor. Por tanto concluimos que la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad fue bien tolerada y no provocó efectos adversos graves.

Este ensayo clínico presenta limitaciones que deben ser tenidas en cuenta. En primer lugar, el tamaño de la muestra y el hecho de que las pacientes no fueran cegadas para el tratamiento que recibían son los mayores sesgos potenciales. Segundo, al seleccionar a pacientes con linfedema crónico se limita la aplicabilidad de las conclusiones a pacientes en fase de cronicidad. El efecto de la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad en el linfedema de reciente instauración y en la fase de tratamiento intensivo, requiere futuros estudios. Tercero, el estudio fue diseñado para determinar el efecto inmediato tras 10 sesiones de tratamiento, sin mayor seguimiento. Cuarto, hubo un efecto periodo para algunos resultados de la medida de

calidad de vida relacionada con la salud. Ambos tratamientos mostraron beneficios adicionales (mayores cambios) cuando se aplicaron en segundo lugar, pero este beneficio adicional fue mayor para la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad. Esto podría indicar que los dos tratamientos combinados producen mayor beneficio terapéutico. Finalmente, la evaluación de la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad se realizó sin interrumpir los tratamientos de mantenimiento que las pacientes realizaban habitualmente, tales como las prendas de compresión. Las prendas de compresión se consideran por la mayoría de autores una medida eficaz para impedir el aumento del volumen del linfedema. Dada la poca evidencia disponible sobre la eficacia de la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad, consideramos que no debíamos exponer a nuestras pacientes a un empeoramiento del linfedema si abandonaban sus medidas de mantenimiento. En este contexto, parece razonable asumir que si las pacientes no modificaron sus medidas de mantenimiento durante el estudio, los cambios observados pueden ser atribuidos a la intervención añadida.

El linfedema es una condición sobre la cual muchos aspectos aún son desconocidos y para la que no disponemos de un tratamiento definitivo. La tolerabilidad y aceptabilidad de este nuevo tratamiento fue buena. Ello apoya el interés de futuros estudios con electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad para confirmar la existencia de efectos beneficiosos en términos de calidad de vida relacionada con la salud, así como para identificar que pacientes pueden beneficiarse (linfedema de reciente instauración, linfedema de extremidades inferiores, etc.).

En conclusión, éste es el primer estudio que compara la eficacia de la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad con el drenaje linfático manual para diversas medidas de resultado relevantes (volumen, dolor, pesadez, tirantez y calidad de vida relacionada con la salud) en pacientes con linfedema crónico relacionado con cáncer de mama. A pesar de que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos, es remarcable en este estudio la tendencia a mejores puntuaciones en calidad de vida relacionada con la salud tras tratamiento con electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad. Son necesarios más estudios para comprobar si la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad es una terapia efectiva en el tratamiento de los pacientes con linfedema, y en que fases del tratamiento del linfedema se obtendría mayor beneficio.

CONCLUSIONES FINALES

CONCLUSIONES FINALES

1. La versión española del Functional Assessment of Cancer Therapy Questionnaire for Breast Cancer (FACT-B+4) muestra propiedades métricas similares a las del cuestionario original que apoyan la equivalencia de la versión disponible en español.
2. La versión española del FACT-B+4 es fácil de contestar, fiable y válida, avalando su idoneidad para ser utilizada en nuestro país o en estudios internacionales.
3. En las pacientes con cáncer de mama, la biopsia selectiva del ganglio centinela se asocia a mayor bienestar de las pacientes que la linfadenectomía axilar, debido a diferencias clínicamente relevantes entre ambos tratamientos en la calidad de vida relacionada con la morbilidad de la extremidad superior.
4. Durante el primer año tras el tratamiento quirúrgico, no hay diferencias relevantes en el bienestar general entre las pacientes con cáncer de mama tratadas con biopsia selectiva del ganglio centinela y las pacientes tratadas con linfadenectomía axilar, tanto si el bienestar es medido con un cuestionario específico como el FACT-B+4 como si es medido con un cuestionario general como el SF-36.

5. Nuestros resultados apoyan que las discrepancias observadas en estudios previos de calidad de vida en pacientes con cáncer de mama, que compararon la biopsia selectiva del ganglio centinela y la linfadenectomía axilar, son atribuibles a los diferentes instrumentos utilizados en la medida de la calidad de vida.

6. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento del linfedema con electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad y el drenaje linfático manual; sin embargo es remarcable la tendencia a mejores puntuaciones en calidad de vida relacionada con la salud tras el tratamiento con electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad.

7. Teniendo presente que los tratamientos disponibles para el linfedema son limitados, son necesarios más estudios para comprobar si la electroterapia de baja frecuencia y baja intensidad es una terapia efectiva en el tratamiento de los pacientes con linfedema, y en qué fases del tratamiento del linfedema se obtendría mayor beneficio.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- Agrawal A, AA Ayantunde & KL Cheung (2006): Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery. *ANZ J Surg* **76**: 1088-1095.
- Ahmed RL, A Prizment, D Lazovich, KH Schmitz & AR Folsom (2008): Lymphedema and quality of life in breast cancer survivors: the Iowa Women's Health Study. *J Clin Oncol* **26**: 5689-5696.
- Ahmed RL, KH Schmitz, AE Prizment & AR Folsom (2011): Risk factors for lymphedema in breast cancer survivors, the Iowa Women's Health Study. *Breast Cancer Res Treat* **130**: 981-991.
- Allemand H, B Seradour, A Weill & P Ricordeau (2008): [Decline in breast cancer incidence in 2005 and 2006 in France: a paradoxical trend]. *Bull Cancer* **95**: 11-15.
- Aranceta-Bartrina J, L Serra-Majem, M Foz-Sala, B Moreno-Esteban & GC SEEDO (2005): [Prevalence of obesity in Spain]. *Med Clin (Barc)* **125**: 460-466.
- Arndt V, C Stegmaier, H Ziegler & H Brenner (2008): Quality of life over 5 years in women with breast cancer after breast-conserving therapy versus mastectomy: a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol* **134**: 1311-1318.
- Balzi D, E Buiatti, M Geddes, M Khlata, E Masuyer & DM Parkin (1993): Cancer in Italian migrant populations. Summary of the results by site. *IARC Sci Publ*: 193-292.
- Beaulac SM, LA McNair, TE Scott, WW LaMorte & MT Kavanah (2002): Lymphedema and quality of life in survivors of early-stage breast cancer. *Arch Surg* **137**: 1253-1257.
- Bonomi AE, DF Cella, EA Hahn, K Bjordal, B Sperner-Unterweger, L Gangeri, B Bergman, J Willems-Groot, P Hanquet & R Zittoun (1996): Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) quality of life measurement system. *Qual Life Res* **5**: 309-320.

- Bosch X (1998): Investigating the reasons for Spain's falling birth rate. *Lancet* **352**: 887.
- Botha JL, F Bray, R Sankila & DM Parkin (2003): Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer* **39**: 1718-1729.
- Bouchardy C, M Usel, HM Verkooijen, G Fioretta, S Benhamou, I Neyroud-Caspar, R Schaffar, G Vlastos, Y Wespi, P Schäfer & E Rapiti (2010): Changing pattern of age-specific breast cancer incidence in the Swiss canton of Geneva. *Breast Cancer Res Treat* **120**: 519-523.
- Brady MJ, DF Cella, F Mo, AE Bonomi, DS Tulsky, SR Lloyd, S Deasy, M Cobleigh & G Shiimoto (1997): Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol* **15**: 974-986.
- Bray F, P McCarron & DM Parkin (2004): The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* **6**: 229-239.
- Bray F, R Sankila, J Ferlay & DM Parkin (2002): Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* **38**: 99-166.
- British Association of Surgical Oncology (2009): Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* **35** Suppl 1: 1-22.
- Cabanes A, E Vidal, N Aragonés, B Pérez-Gómez, M Pollán, V Lope & G López-Abente (2010): Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Ann Oncol* **21** Suppl 3: iii14-20.
- Cabanes A, E Vidal, B Pérez-Gómez, N Aragonés, G López-Abente & M Pollán (2009): Age-specific breast, uterine and ovarian cancer mortality trends in Spain: changes from 1980 to 2006. *Cancer Epidemiol* **33**: 169-175.
- Canfell K, E Banks, AM Moa & V Beral (2008): Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. *Med J Aust* **188**: 641-644.
- Casley-Smith JR (1994): Measuring and representing peripheral oedema and its alterations. *Lymphology* **27**: 56-70.

- Chirlaque MD, D Salmerón, E Ardanaz, J Galceran, R Martínez, R Marcos-Gragera, MJ Sánchez, A Mateos, A Torrella, R Capocaccia & C Navarro (2010): Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol* **21 Suppl 3**: iii21-29.
- Clark B, J Sitzia & W Harlow (2005): Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study. *QJM* **98**: 343-348.
- Clarke M, R Collins, S Darby, C Davies, P Elphinstone, E Evans, J Godwin, R Gray, C Hicks, S James, E MacKinnon, P McGale, T McHugh, R Peto, C Taylor, Y Wang & EBCTCG (EBCTCG) (2005): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* **366**: 2087-2106.
- Coster S, K Poole & LJ Fallowfield (2001): The validation of a quality of life scale to assess the impact of arm morbidity in breast cancer patients post-operatively. *Breast Cancer Res Treat* **68**: 273-282.
- Crane-Okada R, RA Wascher, D Elashoff & AE Giuliano (2008): Long-term morbidity of sentinel node biopsy versus complete axillary dissection for unilateral breast cancer. *Ann Surg Oncol* **15**: 1996-2005.
- Dawes DJ, S Meterissian, M Goldberg & NE Mayo (2008): Impact of lymphoedema on arm function and health-related quality of life in women following breast cancer surgery. *J Rehabil Med* **40**: 651-658.
- Del Bianco P, G Zavagno, P Burelli, G Scalco, L Barutta, P Carraro, P Pietrarota, G Meneghini, T Morbin, G Tacchetti, P Pecoraro, V Belardinelli, GL De Salvo & GIVOM (2008): Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial. *Eur J Surg Oncol* **34**: 508-513.

- Delgado-Sanz MC, MJ García-Mendizábal, M Pollán, MJ Forjaz, G López-Abente, N Aragonés & B Pérez-Gómez (2011): Health-related quality of life in Spanish breast cancer patients: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* **9**: 3.
- Deutsch M, S Land, M Begovic & S Sharif (2008): 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* **70**: 1020-1024.
- Ebrahim S (1995): Clinical and public health perspectives and applications of health-related quality of life measurement. *Soc Sci Med* **41**: 1383-1394.
- Eton DT, D Cella, KJ Yost, SE Yount, AH Peterman, DS Neuberg, GW Sledge & WC Wood (2004): A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. *J Clin Epidemiol* **57**: 898-910.
- Ferlay J, P Autier, M Boniol, M Heanue, M Colombet & P Boyle (2007): Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* **18**: 581-592.
- Ferlay J, F Bray, P Pisani & D Parkin (2001): GLOBOCAN 2000: Cancer Incidency, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5.[1.0]. Lyon, France.
- Ferlay J, DM Parkin & E Steliarova-Foucher (2010): Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* **46**: 765-781.
- Fleissig A, LJ Fallowfield, CI Langridge, L Johnson, RG Newcombe, JM Dixon, M Kissin & RE Mansel (2006): Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* **95**: 279-293.

- Fleissig A, LJ Fallowfield, CI Langridge, L Johnson, RG Newcombe, JM Dixon, M Kissin & RE Mansel (2006): Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* **95**: 279-293.
- Ganz PA, JH Rowland, K Desmond, BE Meyerowitz & GE Wyatt (1998): Life after breast cancer: understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. *J Clin Oncol* **16**: 501-514.
- Giuliano AE, PS Dale, RR Turner, DL Morton, SW Evans & DL Krasne (1995): Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* **222**: 394-399; discussion 399-401.
- Glass AG, JV Lacey, JD Carreon & RN Hoover (2007): Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* **99**: 1152-1161.
- Goldberg JI, LI Wiechmann, ER Riedel, M Morrow & KJ Van Zee (2010): Morbidity of sentinel node biopsy in breast cancer: the relationship between the number of excised lymph nodes and lymphedema. *Ann Surg Oncol* **17**: 3278-3286.
- Golshan M & B Smith (2006): Prevention and management of arm lymphedema in the patient with breast cancer. *J Support Oncol* **4**: 381-386.
- Haftenberger M, PH Lahmann, S Panico, CA Gonzalez, JC Seidell, H Boeing, MC Giurdanella, V Krogh, HB Bueno-de-Mesquita, PH Peeters, G Skeie, A Hjartåker, M Rodriguez, JR Quirós, G Berglund, U Janlert, KT Khaw, EA Spencer, K Overvad, A Tjønneland, F Clavel-Chapelon, B Tehard, AB Miller, K Klipstein-Grobusch, V Benetou, G Kiriazi, E Riboli & N Slimani (2002): Overweight, obesity and fat distribution in 50- to 64-year-old participants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr* **5**: 1147-1162.

- Harris SR, MR Hugi, IA Olivotto & M Levine (2001): Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. *CMAJ* **164**: 191-199.
- Helyer LK, M Varnic, LW Le, W Leong & D McCreedy (2010): Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients. *Breast J* **16**: 48-54.
- Husted Madsen A, K Haugaard, J Soerensen, S Bokmand, E Friis, H Holtveg, J Peter Garne, J Horby & P Christiansen (2008): Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: a study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Breast* **17**: 138-147.
- Héry C, J Ferlay, M Boniol & P Autier (2008): Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol* **19**: 1187-1194.
- International Society of Lymphology(2003): The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Consensus document of the International Society of Lymphology . *Lymphology* 36: 84-91. International Society of Lymphology
- International Society of Lymphology (2009): The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. 2009 Concensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 42: 51-60.
- Jahr S, B Schoppe & A Reissbauer (2008): Effect of treatment with low-intensity and extremely low-frequency electrostatic fields (Deep Oscillation) on breast tissue and pain in patients with secondary breast lymphoedema. *J Rehabil Med* **40**: 645-650.
- Janni W, D Rjosk, TH Dimpfl, K Haertl, B Strobl, F Hepp, A Hanke, F Bergauer & H Sommer (2001): Quality of life influenced by primary surgical treatment for stage I-III breast cancer-long-term follow-up of a matched-pair analysis. *Ann Surg Oncol* **8**: 542-548.

- Janz NK, M Mujahid, LK Chung, PM Lantz, ST Hawley, M Morrow, K Schwartz & SJ Katz (2007): Symptom experience and quality of life of women following breast cancer treatment. *J Womens Health (Larchmt)* **16**: 1348-1361.
- Jemal A, E Ward & MJ Thun (2007): Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Res* **9**: R28.
- Johansson K, K Ohlsson, C Ingvar, M Albertsson & C Ekdahl (2002): Factors associated with the development of arm lymphedema following breast cancer treatment: a match pair case-control study. *Lymphology* **35**: 59-71.
- Karki A, H Anttila, T Tasmuth & UM Rautakorpi (2009): Lymphoedema therapy in breast cancer patients: a systematic review on effectiveness and a survey of current practices and costs in Finland. *Acta Oncol* **48**: 850-859.
- Katalinic A & R Rawal (2008): Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat* **107**: 427-430.
- Kaufmann M, M Morrow, G von Minckwitz, JR Harris & BEP Members (2010): Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* **116**: 1184-1191.
- Kazis LE, JJ Anderson & RF Meenan (1989): Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care* **27**: S178-189.
- Kerlikowske K, DL Miglioretti, DS Buist, R Walker, PA Carney & NCI-SBCS Consortium (2007): Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population. *J Natl Cancer Inst* **99**: 1335-1339.
- Kliwer EV, AA Demers & ZJ Nugent (2007): A decline in breast-cancer incidence. *N Engl J Med* **357**: 509-510; author reply 513.
- Kootstra J, J Hoekstra-Weebers, H Rietman, J de Vries, P Baas, J Geertzen & H Hoekstra (2008): Quality of life after sentinel lymph node biopsy or axillary

- lymph node dissection in stage I/II breast cancer patients: a prospective longitudinal study. *Ann Surg Oncol* **15**: 2533-2541.
- Kootstra J, J Hoekstra-Weebers, H Rietman, J de Vries, P Baas, J Geertzen & H Hoekstra (2008): Quality of life after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection in stage I/II breast cancer patients: a prospective longitudinal study. *Ann Surg Oncol* **15**: 2533-2541.
- Kootstra JJ, JE Hoekstra-Weebers, JS Rietman, J de Vries, PC Baas, JH Geertzen & HJ Hoekstra (2010): A longitudinal comparison of arm morbidity in stage I-II breast cancer patients treated with sentinel lymph node biopsy, sentinel lymph node biopsy followed by completion lymph node dissection, or axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* **17**: 2384-2394.
- Kozanoglu E, S Basaran, S Paydas & T Sarpel (2009): Efficacy of pneumatic compression and low-level laser therapy in the treatment of postmastectomy lymphoedema: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* **23**: 117-124.
- Kumle M (2008): Declining breast cancer incidence and decreased HRT use. *Lancet* **372**: 608-610.
- Kuten A, D Sapir, Y Cohen, N Haim, R Borovik & E Robinson (1985): Postirradiation soft tissue sarcoma occurring in breast cancer patients: report of seven cases and results of combination chemotherapy. *J Surg Oncol* **28**: 168-171.
- Kwan ML, J Darbinian, KH Schmitz, R Citron, P Partee, SE Kutner & LH Kushi (2010): Risk factors for lymphedema in a prospective breast cancer survivorship study: the Pathways Study. *Arch Surg* **145**: 1055-1063.
- Kwan W, J Jackson, LM Weir, C Dingee, G McGregor & IA Olivotto (2002): Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life. *J Clin Oncol* **20**: 4242-4248.
- Langer I, U Guller, G Berclaz, OR Koechli, G Schaer, MK Fehr, T Hess, D Oertli, L Bronz, B Schnarwyler, E Wight, U Uehlinger, E Infanger, D Burger & M

- Zuber (2007): Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg* **245**: 452-461.
- Lee TS, SL Kilbreath, KM Refshauge, SC Pendlebury, JM Beith & MJ Lee (2008): Quality of life of women treated with radiotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* **16**: 399-405.
- Lyman GH, AE Giuliano, MR Somerfield, AB Benson, DC Bodurka, HJ Burstein, AJ Cochran, HS Cody, SB Edge, S Galper, JA Hayman, TY Kim, CL Perkins, DA Podoloff, VH Sivasubramaniam, RR Turner, R Wahl, DL Weaver, AC Wolff, EP Winer & ASOC Oncology (2005): American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* **23**: 7703-7720.
- Mansel RE, L Fallowfield, M Kissin, A Goyal, RG Newcombe, JM Dixon, C Yiangou, K Horgan, N Bundred, I Monypenny, D England, M Sibbering, TI Abdullah, L Barr, U Chetty, DH Sinnett, A Fleissig, D Clarke & PJ Ell (2006): Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* **98**: 599-609.
- McNeely ML, DJ Magee, AW Lees, KM Bagnall, M Haykowsky & J Hanson (2004): The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* **86**: 95-106.
- Meeske K, J Sullivan-Halley, A Smith, A McTiernan, K Baumgartner, L Harlan & L Bernstein (2009): Risk factors for arm lymphedema following breast cancer diagnosis in Black women and White women. *Breast Cancer Res Treat* **113**: 383-391.
- Meeske K, J Sullivan-Halley, A Smith, A McTiernan, K Baumgartner, L Harlan & L Bernstein (2009): Risk factors for arm lymphedema following breast cancer

- diagnosis in Black women and White women. *Breast Cancer Res Treat* **113**: 383-391.
- Megens AM, SR Harris, C Kim-Sing & DC McKenzie (2001): Measurement of upper extremity volume in women after axillary dissection for breast cancer. *Arch Phys Med Rehabil* **82**: 1639-1644.
- Ministerio de Sanidad y Consumo (2012): Indicadores de Salud 2009. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea.
- Montazeri A (2008): Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res* **27**: 32.
- Morgan PA, PJ Franks & CJ Moffatt (2005): Health-related quality of life with lymphoedema: a review of the literature. *Int Wound J* **2**: 47-62.
- Moseley A, C Carati & N Piller (2007): A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment. *Ann Oncol* **18**: 639-646.
- NLN (2006): Position Statement of the National Lymphedema Network. Topic: Treatment.
- Norman SA, AR Localio, MJ Kallan, AL Weber, HA Torpey, SL Potashnik, LT Miller, KR Fox, A DeMichele & LJ Solin (2010): Risk factors for lymphedema after breast cancer treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **19**: 2734-2746.
- Ocaña A, C Delgado, CA Rodríguez, L Bellido, N Izquierdo, R Martín & JJ Cruz (2006): Case 3. Upper limb lymphangiosarcoma following breast cancer therapy. *J Clin Oncol* **24**: 1477-1478.
- Ohsumi S, K Shimosuma, S Morita, F Hara, D Takabatake, S Takashima, N Taira & K Aogi (2009): Factors associated with health-related quality-of-life in breast cancer survivors: influence of the type of surgery. *Jpn J Clin Oncol* **39**: 491-496.

- Osoba D (1994): Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology. *J Clin Oncol* **12**: 608-616.
- Ozaslan C & B Kuru (2004): Lymphedema after treatment of breast cancer. *Am J Surg* **187**: 69-72.
- Park BW, S Lee, AR Lee, KH Lee & SY Hwang (2011): Quality of Life Differences between Younger and Older Breast Cancer Patients. *J Breast Cancer* **14**: 112-118.
- Park JH, WH Lee & HS Chung (2008): Incidence and risk factors of breast cancer lymphoedema. *J Clin Nurs* **17**: 1450-1459.
- Parkin DM (2009): Is the recent fall in incidence of post-menopausal breast cancer in UK related to changes in use of hormone replacement therapy? *Eur J Cancer* **45**: 1649-1653.
- Parkin DM & LM Fernández (2006): Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *Breast J* **12 Suppl 1**: S70-80.
- Paskett ED, MJ Naughton, TP McCoy, LD Case & JM Abbott (2007): The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **16**: 775-782.
- Peintinger F, R Reitsamer, H Stranzl & G Ralph (2003): Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Br J Cancer* **89**: 648-652.
- Peintinger F, R Reitsamer, H Stranzl & G Ralph (2003): Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Br J Cancer* **89**: 648-652.
- Petrek JA & MC Heelan (1998): Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer* **83**: 2776-2781.
- Petrek JA, PI Pressman & RA Smith (2000): Lymphedema: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* **50**: 292-307; quiz 308-211.
- Petrek JA, RT Senie, M Peters & PP Rosen (2001): Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* **92**: 1368-1377.

- Pollán M, R Pastor-Barriuso, E Ardanaz, M Argüelles, C Martos, J Galcerán, MJ Sánchez-Pérez, MD Chirlaque, N Larrañaga, R Martínez-Cobo, MC Tobalina, E Vidal, R Marcos-Gragera, A Mateos, I Garau, MD Rojas-Martín, R Jiménez, A Torrella-Ramos, J Perucha, ME Pérez-de-Rada, S González, MJ Rabanaque, J Borràs, C Navarro, E Hernández, A Izquierdo, G López-Abente & C Martínez (2009): Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst* **101**: 1584-1591.
- Ponti A, S Rosso, R Zanetti, F Ricceri, M Tomatis & N Segnan (2007): Re: Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* **99**: 1817-1818; author reply 1819.
- Purushotham AD, S Upponi, MB Klevesath, L Bobrow, K Millar, JP Myles & SW Duffy (2005): Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* **23**: 4312-4321.
- Pyszel A, K Malyszczak, K Pyszel, R Andrzejak & A Szuba (2006): Disability, psychological distress and quality of life in breast cancer survivors with arm lymphedema. *Lymphology* **39**: 185-192.
- Ravdin PM, KA Cronin, N Howlander, CD Berg, RT Chlebowski, EJ Feuer, BK Edwards & DA Berry (2007): The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* **356**: 1670-1674.
- Ricci M (2005): The sound wave lymphatic drainage. *Eur. J. Lymphol.* **15**: 33-37.
- Ridner SH (2005): Quality of life and a symptom cluster associated with breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer* **13**: 904-911.
- Ridner SH, MS Dietrich, BR Stewart & JM Armer (2011): Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer* **19**: 853-857.
- Sander A, N Hajer, K Hemenway & A Miller (2002): Upper-extremity volume measurements in women with lymphedema: a comparison of

- measurements obtained via water displacement with geometrically determined volume. *Phys Ther* **82**: 1201-1212.
- Sant M, T Aareleid, F Berrino, M Bielska Lasota, PM Carli, J Faivre, P Grosclaude, G Hédelin, T Matsuda, H Møller, T Möller, A Verdecchia, R Capocaccia, G Gatta, A Micheli, M Santaquilani, P Roazzi, D Lisi & EW Group (2003): EUROCare-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol* **14 Suppl 5**: v61-118.
- Schrenk P, R Rieger, A Shamiyeh & W Wayand (2000): Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* **88**: 608-614.
- Shih Y, Y Xu, J Cormier, S Giordano, S Ridner, T Buchholz, G Perkins & L Elting (2009): Incidence, treatment costs, and complications of lymphedema after breast cancer among women of working age: a 2-year follow-up study. *J Clin Oncol* **27**: 2007-2014.
- Sitzia J & L Sobrido (1997): Measurement of health-related quality of life of patients receiving conservative treatment for limb lymphoedema using the Nottingham Health Profile. *Qual Life Res* **6**: 373-384.
- Soran A, WC Wu, A Dirican, R Johnson, O Andacoglu & J Wilson (2011): Estimating the probability of lymphedema after breast cancer surgery. *Am J Clin Oncol* **34**: 506-510.
- Sprangers M, M Groenvold, J Arraras, J Franklin, A te Velde, M Muller, L Franzini, A Williams, H de Haes, P Hopwood, A Cull & N Aaronson (1996): The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* **14**: 2756-2768.
- Stanton AW, JW Northfield, B Holroyd, PS Mortimer & JR Levick (1997): Validation of an optoelectronic limb volumeter (Perometer). *Lymphology* **30**: 77-97.

- STEWART FW & N TREVES (1948): Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* **1**: 64-81.
- Styring E, J Fernebro, PE Jönsson, A Ehinger, J Engellau, P Rissler, A Rydholm, M Nilbert & F Vult von Steyern (2010): Changing clinical presentation of angiosarcomas after breast cancer: from late tumors in edematous arms to earlier tumors on the thoracic wall. *Breast Cancer Res Treat* **122**: 883-887.
- Takei H, M Kurosumi, T Yoshida, J Ninomiya, Y Hagiwara, M Kamimura, Y Hayashi, K Tozuka, K Suemasu, K Inoue & T Tabei (2007): Current trends of sentinel lymph node biopsy for breast cancer--a surgeon's perspective. *Breast Cancer* **14**: 362-370.
- Taylor R, UW Jayasinghe, L Koelmeyer, O Ung & J Boyages (2006): Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema. *Phys Ther* **86**: 205-214.
- Tengrup I, L Tennvall-Nittby, I Christiansson & M Laurin (2000): Arm morbidity after breast-conserving therapy for breast cancer. *Acta Oncol* **39**: 393-397.
- Thomas-Maclean RL, T Hack, W Kwan, A Towers, B Miedema & A Tilley (2008): Arm morbidity and disability after breast cancer: new directions for care. *Oncol Nurs Forum* **35**: 65-71.
- Trust SACotMO (2002): Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Qual Life Res* **11**: 193-205.
- Velanovich V & W Szymanski (1999): Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. *Am J Surg* **177**: 184-187; discussion 188.
- Verdecchia A, S Francisci, H Brenner, G Gatta, A Micheli, L Mangone, I Kunkler & E-W Group (2007): Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol* **8**: 784-796.
- Vignes S, R Porcher, M Arrault & A Dupuy (2007): Long-term management of breast cancer-related lymphedema after intensive decongestive physiotherapy. *Breast Cancer Res Treat* **101**: 285-290.

- Vilagut G, J Valderas, M Ferrer, O Garin, E López-García & J Alonso (2008): [Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components]. *Med Clin (Barc)* **130**: 726-735.
- Wierzbicka-Hainaut E & G Guillet (2010): Stewart-Treves syndrome (angiosarcoma on lymphoedema): A rare complication of lymphoedema. *Presse Med* **39**: 1305-1308.
- Wilke LG, LM McCall, KE Posther, PW Whitworth, DS Reintgen, AM Leitch, SG Gabram, A Lucci, CE Cox, KK Hunt, JE Herndon & AE Giuliano (2006): Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* **13**: 491-500.
- Williams A, A Vadgama, P Franks & P Mortimer (2002): A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care (Engl)* **11**: 254-261.
- Wilson R, L Hutson & D Vanstry (2005): Comparison of 2 quality-of-life questionnaires in women treated for breast cancer: the RAND 36-Item Health Survey and the Functional Living Index-Cancer. *Phys Ther* **85**: 851-860.
- Ziegler RG, RN Hoover, MC Pike, A Hildesheim, AM Nomura, DW West, AH Wu-Williams, LN Kolonel, PL Horn-Ross, JF Rosenthal & MB Hyer (1993): Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* **85**: 1819-1827.

APÉNDICE

APÉNDICE

Cuestionario Estudio de la Calidad de Vida

	Páginas
SF-36 versión 2	2-5
FACT-B+4 versión 4	6-8
Pregunta General de Cambio	9-10
Factores Relacionados con la Salud	11-14



12489962

Fecha de hoy

Día				
Mes				
Año				

Número identificador:

--	--	--	--	--	--	--	--

Estudio de la calidad de vida





12489962

Su Salud y Bienestar

Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden parecerse a otras pero cada una es diferente.

Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una la casilla que mejor describa su respuesta.

¡Gracias por contestar a estas preguntas!

1. En general, usted diría que su salud es:

<input type="checkbox"/> ¹ Excelente	<input type="checkbox"/> ² Muy buena	<input type="checkbox"/> ³ Buena	<input type="checkbox"/> ⁴ Regular	<input type="checkbox"/> ⁵ Mala
--	--	--	--	---

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?:

Mucho mejor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ¹	Algo mejor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ²	Más o menos igual que hace un año <input type="checkbox"/> ³	Algo peor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ⁴	Mucho peor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ⁵
--	---	--	--	---



3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
a <u>Esfuerzos intensos</u> , tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores. -----	<input type="checkbox"/> 1 -----	<input type="checkbox"/> 2 -----	<input type="checkbox"/> 3
b <u>Esfuerzos moderados</u> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora. -----	<input type="checkbox"/> 1 -----	<input type="checkbox"/> 2 -----	<input type="checkbox"/> 3
c Coger o llevar la bolsa de la compra. -----	<input type="checkbox"/> 1 -----	<input type="checkbox"/> 2 -----	<input type="checkbox"/> 3
d Subir <u>varios</u> pisos por la escalera. -----	<input type="checkbox"/> 1 -----	<input type="checkbox"/> 2 -----	<input type="checkbox"/> 3
e Subir <u>un sólo</u> piso por la escalera. -----	<input type="checkbox"/> 1 -----	<input type="checkbox"/> 2 -----	<input type="checkbox"/> 3
f Agacharse o arrodillarse. -----	<input type="checkbox"/> 1 -----	<input type="checkbox"/> 2 -----	<input type="checkbox"/> 3
g Caminar <u>un kilómetro o más</u> -----	<input type="checkbox"/> 1 -----	<input type="checkbox"/> 2 -----	<input type="checkbox"/> 3
h Caminar varios centenares de metros. -----	<input type="checkbox"/> 1 -----	<input type="checkbox"/> 2 -----	<input type="checkbox"/> 3
i Caminar unos 100 metros. -----	<input type="checkbox"/> 1 -----	<input type="checkbox"/> 2 -----	<input type="checkbox"/> 3
j Bañarse o vestirse por sí mismo. -----	<input type="checkbox"/> 1 -----	<input type="checkbox"/> 2 -----	<input type="checkbox"/> 3

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas? -----	<input type="checkbox"/> 1 -----	<input type="checkbox"/> 2 -----	<input type="checkbox"/> 3 -----	<input type="checkbox"/> 4 -----	<input type="checkbox"/> 5
b ¿ <u>Hizo menos</u> de lo que hubiera querido hacer? -----	<input type="checkbox"/> 1 -----	<input type="checkbox"/> 2 -----	<input type="checkbox"/> 3 -----	<input type="checkbox"/> 4 -----	<input type="checkbox"/> 5
c ¿Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas? -----	<input type="checkbox"/> 1 -----	<input type="checkbox"/> 2 -----	<input type="checkbox"/> 3 -----	<input type="checkbox"/> 4 -----	<input type="checkbox"/> 5
d ¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)? -----	<input type="checkbox"/> 1 -----	<input type="checkbox"/> 2 -----	<input type="checkbox"/> 3 -----	<input type="checkbox"/> 4 -----	<input type="checkbox"/> 5



12489962

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente</u> que de costumbre, <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5



12489962

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a se sintió lleno de vitalidad?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b estuvo muy nervioso?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f se sintió desanimado y deprimido?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g se sintió agotado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h se sintió feliz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
i se sintió cansado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

11. Por favor diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b Estoy tan sano como cualquiera	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c Creo que mi salud va a empeorar	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d Mi salud es excelente	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Gracias por contestar a estas preguntas



12489962

A continuación encontrará una lista de afirmaciones sobre situaciones muy comunes en personas con su misma enfermedad. **Dependiendo de lo cierto que haya sido para usted cada afirmación durante los últimos siete días, por favor, sólo marque uno de los números que aparecen en cada línea**

ESTADO FÍSICO GENERAL DE SALUD

		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GP1	Me falta energía	0	1	2	3	4
GP2	Tengo náuseas	0	1	2	3	4
GP3	Debido a mi estado físico, tengo dificultad para atender a las necesidades de mi familia	0	1	2	3	4
GP4	Tengo dolor	0	1	2	3	4
GP5	Me molestan los efectos secundarios del tratamiento	0	1	2	3	4
GP6	Me siento enfermo(a)	0	1	2	3	4
GP7	Necesito estar acostado(a)	0	1	2	3	4

AMBIENTE FAMILIAR Y SOCIAL

		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GS1	Me siento cercano a mis amistades	0	1	2	3	4
GS2	Recibo apoyo emocional por parte de mi familia	0	1	2	3	4
GS3	Recibo apoyo por parte de mis amistades	0	1	2	3	4
GS4	Mi familia ha aceptado mi enfermedad	0	1	2	3	4
GS5	Me siento satisfecho(a) con la manera en que se comunica mi familia acerca de mi enfermedad	0	1	2	3	4
GS6	Me siento cercano(a) a mi pareja (o a la persona que me da apoyo)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Sin importar su nivel actual de actividad sexual, por favor, conteste a la siguiente pregunta. Si usted prefiere no contestarla, por favor, señale con una cruz esta casilla y continúe con la siguiente sección.</i> <input type="checkbox"/>					
GS7	Estoy satisfecho(a) con mi vida sexual	0	1	2	3	4



12489962

Dependiendo de lo cierto que haya sido para usted cada afirmación durante los últimos siete días, por favor, sólo marque uno de los números que aparecen en cada línea

ESTADO EMOCIONAL

		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GE1	Me siento triste	0	1	2	3	4
GE2	Estoy satisfecho(a) de cómo estoy enfrentando mi enfermedad	0	1	2	3	4
GE3	Estoy perdiendo las esperanzas en la lucha contra mi enfermedad	0	1	2	3	4
GE4	Me siento nervioso(a)	0	1	2	3	4
GE5	Me preocupa morir	0	1	2	3	4
GE6	Me preocupa que mi enfermedad empeore	0	1	2	3	4

CAPACIDAD DE FUNCIONAMIENTO PERSONAL

		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GF1	Puedo trabajar (incluya trabajo en el hogar)	0	1	2	3	4
GF2	Me satisface mi trabajo (incluya trabajo en el hogar)	0	1	2	3	4
GF3	Puedo disfrutar de la vida	0	1	2	3	4
GF4	He aceptado mi enfermedad	0	1	2	3	4
GF5	Duermo bien	0	1	2	3	4
GF6	Disfruto con mis pasatiempos de siempre	0	1	2	3	4
GF7	Estoy satisfecho(a) con mi vida (calidad de vida) actual ...	0	1	2	3	4



12489962

Dependiendo de lo cierto que haya sido para usted cada afirmación durante los últimos siete días, por favor, sólo marque uno de los números que aparecen en cada línea

<u>OTRAS PREOCUPACIONES</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
B1	Me ha faltado el aire para respirar	0	1	2	3	4
B2	Estoy preocupada con la manera de vestirme	0	1	2	3	4
B3	Tengo el brazo o los brazos hinchados o doloridos	0	1	2	3	4
B4	Me siento físicamente atractiva	0	1	2	3	4
B5	Me molesta la pérdida de cabello	0	1	2	3	4
B6	Me preocupa que otros miembros de mi familia puedan padecer la misma enfermedad	0	1	2	3	4
B7	Me preocupa las consecuencias del estrés (la tensión) en mi enfermedad	0	1	2	3	4
B8	Me molestan los cambios de peso	0	1	2	3	4
B9	Me sigo sintiendo una mujer	0	1	2	3	4
P2	Tengo dolor en algunas áreas de mi cuerpo	0	1	2	3	4
Q6	¿En qué lado fue su operación de seno?					
	<input type="radio"/> Izquierdo <input type="radio"/> Derecho (Marque una respuesta)					
B10	Me duele mover el brazo de este lado	0	1	2	3	4
B11	Tengo escasa movilidad en el brazo de este lado	0	1	2	3	4
B12	Tengo adormecimiento en el brazo de este lado	0	1	2	3	4
B13	Siento rigidez en el brazo de este lado	0	1	2	3	4



12489962

Comparando con la última visita, ¿cómo diría que está hoy su salud?

(Elija solamente una respuesta marcando el círculo con una cruz: X)

- Ha **mejorado** muchísimo
- Ha **mejorado** mucho
- Ha **mejorado** bastante
- Ha **mejorado** moderadamente
- Ha **mejorado** algo
- Ha **mejorado** un poco
- Prácticamente igual**, casi no ha **mejorado**
- Sin cambios**
- Prácticamente igual**, casi no ha **empeorado**
- Ha **empeorado** un poco
- Ha **empeorado** algo
- Ha **empeorado** moderadamente
- Ha **empeorado** bastante
- Ha **empeorado** mucho
- Ha **empeorado** muchísimo



12489962

Comparando con la última visita, ¿cómo diría que está hoy su brazo?

(Elija solamente una respuesta marcando el círculo con una cruz: X)

- Ha **mejorado** muchísimo
- Ha **mejorado** mucho
- Ha **mejorado** bastante
- Ha **mejorado** moderadamente
- Ha **mejorado** algo
- Ha **mejorado** un poco
- Prácticamente igual**, casi no ha **mejorado**
- Sin cambios**
- Prácticamente igual**, casi no ha **empeorado**
- Ha **empeorado** un poco
- Ha **empeorado** algo
- Ha **empeorado** moderadamente
- Ha **empeorado** bastante
- Ha **empeorado** mucho
- Ha **empeorado** muchísimo



12489962

Las siguientes preguntas se refieren a factores que están muy relacionados con su estado de salud.

Sus respuestas permitirán saber como influyen en el mismo, dichos factores.

Gracias por contestar a estas preguntas.

Situación laboral

1. ¿Cuál es su nivel máximo de estudios finalizados?

(Elija solamente una respuesta marcando el círculo con una cruz: ✕)

- No sabe leer ni escribir
- Primarios incompletos: sabe leer y escribir sin haber finalizado la educación primaria
- Primarios completos: cinco cursos aprobados de EGB
- Primera etapa de educación secundaria: graduado escolar, bachillerato elemental, EGB o ESO
- Estudios de bachillerato: bachillerato superior, BUP, bachillerato plan nuevo, PREU o COU
- FP de grado medio: oficialía industrial, FPI, ciclos formativos de grado medio
- FP de grado superior: maestría industrial, FPII, ciclos formativos de grado superior
- Universitarios de grado medio: diplomaturas y estudios universitarios de primer ciclo
- Universitarios de grado superior: licenciaturas y estudios universitarios de segundo ciclo
- Universitarios de tercer ciclo: doctorados
- Otra posibilidad. **Especifíquela:** _____

2. ¿Cuál es su situación laboral principal actual?

(Elija solamente una respuesta marcando el círculo con una cruz: ✕)

- Trabaja ⇒ pase a la pregunta 4
- Trabaja, pero tiene una baja laboral de más de 3 meses ⇒ pase a la pregunta 4
- Parado/da con subsidio
- Parado/da sin subsidio
- Trabajos del hogar (ama de casa)
- Estudiante
- Incapacitado/da o con invalidez permanente
- Jubilado/da por razones de edad
- Jubilado/da de forma anticipada
- Otra posibilidad. **Especifíquela:** _____



12489962

3. Aunque no trabaja remuneradamente en la actualidad, ¿había trabajado antes?

- Sí
 No ⇒ *Contestar las preguntas 4 a 7 sobre la situación laboral del cabeza de familia*

4. ¿Cuál es la actividad principal de la empresa donde trabaja (o trabajaba)?

Especifíquela: _____

5. ¿Qué trabajo realiza (o realizaba) en concreto?

Especifíquelo: _____

**6. ¿En cuál de las siguientes situaciones se encuentra (encontraba) usted en su trabajo?
(Elija solamente una respuesta marcando el círculo con una cruz: X)**

- | | |
|--|--|
| <input type="radio"/> Funcionario/a | <input type="radio"/> Contrato temporal de duración no especificada (obra o servicio, o similar) |
| <input type="radio"/> Asalariado/da con contrato indefinido | <input type="radio"/> Trabajador/a de empresa de trabajo temporal (ETT) |
| <input type="radio"/> Contrato temporal de menos de 6 meses | <input type="radio"/> Trabaja sin contrato |
| <input type="radio"/> Contrato temporal entre 6 meses y menos de 1 año | <input type="radio"/> Autónomo o profesional sin asalariados |
| <input type="radio"/> Contrato temporal entre 1 año y menos de 2 años | <input type="radio"/> Empresario/a con menos de 10 trabajadores |
| <input type="radio"/> Contrato temporal de 2 años y más | <input type="radio"/> Empresario/a con 10 o más trabajadores |
| <input type="radio"/> Otra posibilidad. Especifíquela: _____ | |

7. ¿Tiene (o tenía en el último trabajo) trabajadores a su cargo?

(Elija solamente una respuesta marcando el círculo con una cruz: X)

- No
 Sí, de 1 a 4 personas
 Sí, de 5 a 10 personas
 Sí, de 11 a 20 personas
 Sí, más de 20 personas

POR FAVOR, NO ESCRIBA EN ESTE APARTADO

- I II III A III B III C IV A IV B V



Actividad física y enfermedades crónicas

8. De las siguientes posibilidades, indique cuál describe mejor la actividad física que desarrolla habitualmente.

(Elija solamente una respuesta marcando el círculo con una cruz: X)

- Esta sentado/da durante la mayor parte de la jornada
- Esta de pie la mayor parte de la jornada, sin desplazarse
- Su actividad no requiere un esfuerzo físico importante, pero se desplaza a pie frecuentemente
- Realiza una actividad que requiere un esfuerzo físico importante
- Otra posibilidad. **Especifíquela:** _____

9. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días ha caminado al menos 10 minutos seguidos?

_____ días durante los últimos 7 días *Si no ha caminado ningún día ⇒ pase a la pregunta 11*

10. ¿Cuánto ha caminado, aproximadamente o como media, cada día que lo ha hecho?

_____ minutos / día

11. ¿Nos podría decir si padece o ha padecido alguno de los siguientes trastornos crónicos?

(Elija solamente una respuesta marcando el círculo con una cruz: X)

	Sí	No		Sí	No
Presión alta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Colesterol elevado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infarto de miocardio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Cataratas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Otras enfermedades del corazón	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Problemas crónicos de piel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Varices en las piernas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Estreñimiento crónico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Artrosis, artritis o reumatismo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Depresión y/o ansiedad	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
06. Dolor de espalda crónico cervical	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Otros trastornos mentales	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dolor de espalda crónico lumbar o dorsal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Embolia/apoplejía	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alergias crónicas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Migraña o dolores de cabeza frecuentes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Asma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Mala circulación	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bronquitis crónica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Almorranas/hemorroides	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diabetes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Tumores malignos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Úlcera de estómago o duodeno	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Osteoporosis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Sólo hombres</i> Problemas de próstata	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Anemia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Incontinencia urinaria	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Problemas de tiroides	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



12489962

Tabaquismo

12. De las siguientes situaciones, ¿cuál describe mejor su comportamiento respecto al tabaco? (incluye cigarrillos, cigarros y pipas)

- Actualmente no fuma
- Actualmente fuma de forma ocasional (menos de una vez al día) ⇨ *pase a la pregunta 14*
- Actualmente fuma cada día ⇨ *pase a la pregunta 14*

13. Antes, ¿fumaba usted?

(Elija solamente una respuesta marcando el círculo con una cruz: X)

- No ha fumado nunca
- Había fumado menos de una vez al día durante 6 meses o más
- Había fumado menos de una vez al día durante menos de 6 meses
- Había fumado diariamente durante 6 meses o más
- Había fumado diariamente durante menos de 6 meses