

Tomasz Wojewoda¹, Jerzy Mituś¹,
Aleksandra Grela-Wojewoda²,
Wojciech M. Wysocki¹

¹ Klinika Chirurgii Onkologicznej
Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. med. Jerzy Mituś
² Klinika Nowotworów Układowych
i Uogólnionych, Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie
Kierownik Kliniki: Dr med. Ida Cedrych

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Dr med. Wojciech M. Wysocki
Klinika Chirurgii Onkologicznej,
Centrum Onkologii Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
tel. +48124224928
email: z5wysock@cyf-kr.edu.pl

Received: 26.07.2013
Accepted: 19.09.2013
Published: 30.10.2013

STATISTIC STATYSTYKA	
Word count Liczba słów	1858/1678
Tables Tabele	4
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	33

The association between the breast cancer stage and anti-cancer therapy method and the risk of lymphoedema

Ocena zależności pomiędzy zaawansowaniem raka piersi i sposobem leczenia przeciwnowotworowego a ryzykiem wystąpienia obrzęku limfatycznego

Original article/Artykuł oryginalny

Summary

Introduction. Radical surgical therapy of breast cancer associated with necessary removal of axillary lymph nodes, combined with irradiation, may cause development of severe early and delayed complications, including lymphoedema of the upper limb. The therapy of lymphatic edema is life-long. Therefore it is highly important to select the group of patients post radical therapy of breast cancer, in which development of lymphoedema is the most probable as early as possible.

Objective. Assessment of an association between the applied anti-cancer therapy and the risk of lymphoedema of the upper limb based on lymphoscintigraphic evaluation of own material. **Methods.** Clinical material of 77 randomly selected patients post radical breast cancer therapy was analyzed. The patients were prospectively followed-up, and the mean observation time after conclusion of the therapy was 36 months. Metric measurements and diagnostic investigations – lymphoscintigraphy – were performed during that period.

Results. In 47 of 77 patients (61%) there were clinical symptoms of lymphoedema, and in 30 patients (39%) no symptoms were observed. In patients with clinical lymphatic edema lymphoscintigraphy revealed signs of lymphatic failure, and flow asymmetry index was abnormal. The applied anti-cancer therapy (that is, type of surgery, chemotherapy, radiotherapy and hormonal therapy) is not significantly correlated with development of lymphoedema, or with the flow asymmetry index ($p > 0.05$ in all cases). The association between application of chemotherapy and development of lymphoedema shows a tendency for significance ($p = 0.078$). The number of lymph nodes removed during the surgery and occupied by metastases are not significantly associated with both development of lymphoedema and the flow asymmetry index ($p > 0.05$ in all cases). The association between the number of metastatic lymph nodes and development of lymphoedema tends to be significant ($p = 0.057$).

Conclusions. The applied anti-cancer therapy (radiotherapy, chemotherapy, hormonal therapy), lateralization of cancer as well as pT and pN traits are not associated with an increased risk of upper limb lymphoedema in patients operated on because of breast cancer, with removal of the lymphatic system of the axillary fossa.

Key words: Breast cancer, lymphoedema, therapy, axillary lymphadenectomy

Streszczenie

Wstęp. Radykalne leczenie chirurgiczne raka piersi połączone z koniecznością usunięcia pachowych węzłów chłonnych, a następnie skojarzone z napromienianiem, może spowodować wystąpienie ciężkich powikłań wczesnych i odległych, w tym między innymi obrzęku limfatycznego kończyny górnej. Leczenie obrzęku limfatycznego jest długotrwałe i należy je stosować do końca życia chorego. Dlatego bardzo ważne jest jak najwcześniejsze wytypowanie grupy chorych po radykalnym leczeniu raka piersi, u których wystąpienie zaawansowanego obrzęku limfatycznego jest najbardziej prawdopodobne.

Cele. Ocena zależności pomiędzy zastosowanym leczeniem przeciwnowotworowym a ryzykiem obrzęku limfatycznego kończyny górnej w ocenie limfoscyntygraficznej w materiale własnym. **Metodyka.** Przeanalizowano materiał kliniczny obejmujący 77 chorych wybranych losowo po radykalnym leczeniu raka piersi. Chore obserwowano prospektywnie, a średni okres obserwacji od zakończenia leczenia wynosił 36 miesięcy. Po tym okresie dokonywano pomiarów metrycznych i wykonywano badania diagnostyczne – limfoscyntyografię.

Wyniki. U 47 spośród 77 chorych (61%) wystąpiły kliniczne objawy obrzęku limfatycznego, a u 30 chorych (39%) nie stwierdzono tych objawów. U chorych z klinicznym obrzękiem limfatycznym w badaniu limfoscyntygraficznym obserwowano cechy niewydolności limfatycznej, a wskaźnik asymetrii przepływu był nieprawidłowy. Zastosowane leczenie przeciwnowotworowe

tworowe (tj. rodzaj zabiegu operacyjnego, chemioterapia, radioterapia i hormonoterapia) nie są istotnie powiązane z występowaniem obrzęku limfatycznego ani z indeksem asymetrii przepływu (wszystkie wartości $p > 0,05$). Związek stosowania chemioterapii z występowaniem obrzęku limfatycznego wykazuje tendencję do istotności ($p = 0,078$). Liczba węzłów chłonnych usuniętych w trakcie operacji i zajętych przez przerzuty nowotworowe nie są istotnie powiązane ani z występowaniem obrzęku limfatycznego, ani z indeksem asymetrii przepływu (wszystkie wartości $p > 0,05$). Liczba zajętych przez przerzuty nowotworowe węzłów chłonnych z występowaniem obrzęku limfatycznego ma tendencję do istotności ($p = 0,057$).

Wnioski. Zastosowane leczenie przeciwnowotworowe (radioterapia, chemioterapia, hormonoterapia), strona ciała zajęta przez nowotworów oraz czynniki pT i pN nie zwiększają ryzyka wystąpienia obrzęku limfatycznego kończyny górnej u chorych operowanych z powodu raka piersi z usunięciem układu chłonnego dołu pachowego.

Słowa kluczowe: rak piersi, obrzęk limfatyczny, leczenie, limfadenektomia pachowa

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common malignancy occurring in women all over the world, constituting 23% of all cases of malignant cancers in females [1]. The radical surgical therapy of breast cancer associated with removal of axillary lymph nodes and with irradiation may cause development of severe early and delayed complications, including lymphoedema of the upper limb. [2] Incidence rate of that complication ranges between 24 and 49% in case of patients post radical mastectomy, and between 4 and 28% in patients post a sparing therapy [3,4,5].

The therapy of lymphoedema is life-long. Lack of cure may be difficult to accept for many people. Therefore it is highly important to select the group of patients post radical therapy of breast cancer, in which development of lymphoedema is the most probable as early as possible. The selection will allow early and effective introduction of anti-edematous prophylaxis [6,7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Besides the surgery and radiotherapy of axillary fossa there are other risk factors of lymphoedema of the upper limb. They are, among others: obesity, number of removed and involved lymph nodes, age over 60, injuries and infections within the limb on the operated side, excessive physical strain, arterial hypertension, surgery on the side of the dominating limb [5, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21].

Associations between the applied anti-cancer therapy and the risk of lymphoedema of the upper limb were assessed using lymphoscintigraphy of own material.

MATERIAL AND METHODS

The study was based on analysis of the clinical material from 77 randomly selected patients post radical breast cancer therapy completed at the Oncology Centre in Krakow, Poland, in 2005 – 2006. The patients were prospectively followed-up, and the mean observation period was 36 months from the completion of the therapy.

WSTĘP

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w większości krajów świata stanowiąc 23% zachorowań na nowotwory złośliwe płci żeńskiej. [1] Radykalne leczenie chirurgiczne raka piersi połączone z koniecznością usunięcia pachowych węzłów chłonnych, a następnie skojarzone z napromienianiem, może spowodować wystąpienie ciężkich powikłań wczesnych i odległych, w tym między innymi obrzęku limfatycznego kończyny górnej. [2] Częstość występowania tego powikłania waha się w zakresie 24 – 49% w przypadku chorych po radykalnej mastektomii i 4 – 28% u chorych po leczeniu oszczędzającym. [3,4,5]

Leczenie obrzęku limfatycznego jest długotrwałe i należy je stosować do końca życia chorego. Niemożność całkowitego wyleczenia tego powikłania może być dla wielu chorych trudna do zaakceptowania. Dlatego bardzo ważne jest jak najwcześniejsze wytypowanie grupy chorych po radykalnym leczeniu raka piersi, u których wystąpienie zaawansowanego obrzęku limfatycznego jest najbardziej prawdopodobne. Pozwoli to na szybkie i skuteczne wdrożenie profilaktyki przeciwobrzękowej. [6,7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]

Do czynników ryzyka predysponujących do powstania obrzęku limfatycznego kończyny górnej, oprócz przebytej operacji i radioterapii dołu pachowego można zaliczyć: otyłość, liczbę usuniętych i zajętych węzłów chłonnych, wiek powyżej 60. roku życia, urazy i infekcje w obrębie kończyny po stronie operowanej, nadmierny wysiłek fizyczny, nadciśnienie tętnicze, przebyta operacja po stronie kończyny dominującej. [5, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]

Oceniono zależności pomiędzy zastosowanym leczeniem przeciwnowotworowym a ryzykiem obrzęku limfatycznego kończyny górnej w ocenie limfoscintygraficznej w materiale własnym.

MATERIAŁ I METODY

Metodykę pracy oparto na analizie materiału klinicznego obejmującego 77 chorych wybranych losowo po ra-

After that time, metric measurements and diagnostic investigations – lymphoscintigraphy - were performed.

Metric measurements consisted in measurement of circumference of both upper limbs with metric tape in three points: 10 cm above the lateral epicondylus of the humeral bone, 10 cm below the lateral epicondylus of the humeral bone and in the middle part of metacarpus, without the thumb. A >10% difference in circumference of limbs measured at the same point was accepted as a criterion for diagnosis of lymphatic edema.

The static and dynamic lymphoscintigraphy of both upper limbs was based on the standard acquisition protocol, using the stationary α -camera Nucline AP. The flow asymmetry index was used, value of which indicates differences in activity of a radio-marker within the given topographic area. The index value close to 1 means that flow of lymph in both limbs is symmetrical. If the index value is significantly greater than 1, lymph circulation on the operated side is slowed down.

STATISTICA ver. 9 (StatSoft) suite was used for statistical development of results. For all analyses it was assumed that results for which $p < 0.05$ were statistically significant, and those with the p value ranging between 0.05 and 0.1 were interpreted as demonstrating a tendency for statistical significance.

The mean age of included patients was 64.47 years (SD = 9.01), median age was 64 years. In 44 patients (57.1%) cancer was present in the right breast. In majority of patients at the diagnosis the lesion was at the stage II of advancement (43 patients, that is 55.84% of the study group). Stage I was found in 29 patients (37.66%), and stage III in 5 (6.49%). T2 staging of tumor was found in 42 patients (54.55%). T1 staging was found in 31 patients (40.26%), and T3 or T4 – in 4 (5.19%). Fifty one women (66.23%) had no metastasis to axillary lymph nodes (N0). The other 26 patients were N+.

Thirteen women (16.89%) had a breast-conserving therapy (BCT) with removal of axillary lymph nodes. Remaining ones had a radical breast amputation with the modified Madden's method. Adjuvant chemotherapy was administered to 34 patients (44.16%), radiotherapy to 41 patients (53.25%), and hormonal therapy to 44 patients (57.14%).

RESULTS

Forty seven of 77 patients (61%) had clinical symptoms of lymphoedema, and 30 patients (39%) had no symptoms. All patients with clinical lymphoedema presented signs of lymphatic failure in lymphoscintigraphy, and their flow asymmetry index was abnormal.

dykalnym leczeniu raka piersi przeprowadzonym w Centrum Onkologii Oddział w Krakowie w latach 2005–2006. Chore obserwowano prospektywnie, a średni okres obserwacji od zakończenia leczenia wynosił 36 miesięcy. Po tym okresie dokonywano pomiarów metrycznych i wykonywano badania diagnostyczne – limfoscyntyografię.

Badania metryczne polegały na pomiarze obwodów obu kończyn górnych za pomocą taśmy metrycznej w trzech punktach: 10 cm powyżej nadkłykcia bocznego kości ramiennej, 10 cm poniżej nadkłykcia bocznego kości ramiennej i w części środkowej śródreżca z wyłączeniem kciuka. Jako kryterium rozpoznania klinicznej obecności obrzęku limfatycznego przyjęto różnicę w obwodach kończyn zmierzonych na tej samej wysokości kończyny >10%.

Limfoscyntyografię statyczną i dynamiczną obu kończyn górnych przeprowadzono w oparciu o standardowy protokół akwizycyjny z użyciem stacjonarnej α -kamery Nucline AP. Posługiwano się wskaźnikiem asymetrii przepływu, którego wartość pokazuje różnice aktywności radioznacznika w danym obszarze topograficznym. Wartość indeksu bliska 1 oznacza, że przepływ chłonki w obu kończynach jest symetryczny. Gdy wartość indeksu znacznie przewyższa 1 oznacza to opóźnienie przepływu chłonki po stronie operowanej.

W opracowaniu statystycznym wyników badań korzystano z pakietu STATISTICA wersja 9 (StatSoft). We wszystkich analizach przyjęto, że istotne statystycznie są wyniki, dla których $p < 0,05$, a wyniki z wartością p wahającą się pomiędzy 0,05 a 0,1 potraktowano jak wykazujące tendencję do istotności.

Średni wiek chorych objętych badaniem wynosił 64,47 roku (SD = 9,01), mediana zaś 64 lata. U 44 chorych (57,1%) nowotwór rozwinął się w prawej piersi. U większość chorych nowotwór w chwili rozpoznania był w II stopniu zaawansowania (43 chore, tj. 55,84% grupy badanej). W stopniu I był u 29 chorych (37,66%), a w stopniu III u 5 chorych (6,49%). U 42 chorych (54,55%) stwierdzono cechę guza T2. Cechę T1 stwierdzono u 31 chorych (40,26%), a w cechę T3 lub T4 – u 4 chorych (5,19%). U 51 kobiet (66,23%) nie stwierdzono przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (N0), a u pozostałych 26 chorych stwierdzono cechę N+.

Spośród wszystkich kobiet u 13 (tj. 16,89%) wykonano zbieg oszczędzający piersi (BCT) z usunięciem pachowych węzłów chłonnych, a u pozostałych – radykalną, zmodyfikowaną amputację piersi metodą Madden'a. Chemioterapię uzupełniającą zastosowano ogółem u 34 chorych (44,16%), radioterapię u 41 chorych (53,25%), a hormonoterapię u 44 chorych (57,14%).

WYNIKI

U 47 spośród 77 chorych (61%) wystąpiły kliniczne objawy obrzęku limfatycznego, a u 30 chorych (39%) nie stwierdzono tych objawów. U wszystkich chorych z klinicznym obrzękiem limfatycznym w badaniu limfoscyntygraficznym obserwowano cechy niewydolności limfatycznej, a wskaźnik asymetrii przepływu był nieprawidłowy.

Lateralization of cancer, advancement stage and T and N traits were not significantly associated with development of lymphoedema or with the flow asymmetry index ($p > 0.05$; Tab. 1).

The applied anti-cancer therapy (type of surgery, chemotherapy, radiotherapy and hormonal therapy) were not significantly associated with development of lympho-

Strona ciała, po której wystąpił nowotwór, stopień zaawansowania choroby nowotworowej oraz cechy T i N nie są istotnie powiązane z występowaniem obrzęku limfatycznego ani z indeksem asymetrii przepływu (wszystkie wartości $p > 0,05$; tab. 1).

Zastosowane leczenie przeciwnowotworowe (tj. rodzaj zabiegu operacyjnego, chemioterapia, radioterapia i hormo-

Tab. 1. An association between lymphoedema and the flow asymmetry index value, lateralization of cancer, advancement stage and T and N traits

Parameter		Association with lymphoedema			Association with flow asymmetry index			
		n	%	p *	Mea n	SD	Media n	p **
Lateralization	Left	17	51.5%	0.212	2.96	2.74	2	0.544
	Right	30	68.2%		2.9	1.99	2.17	
Cancer advancement	stage I	15	51.7%	0.123	2.82	2.64	2.01	0.616
	stage II	27	62.8%		2.86	1.84	2.03	
	stage III	5	100%		4.1	4.05	2.85	
T trait	T1	17	54.8%	0.254	2.73	2.58	2	0.492
	T2	26	61.9%		3.12	2.23	2.46	
	T3-4	4	100%		2.31	0.74	2.44	
N trait	N0	28	54.9%	0.194	2.82	2.52	2.01	0.137
	N(+)	19	73.1%		3.13	1.9	2.44	

* p index from the exact Fisher test or chi-squared test, depending on size of analyzed subgroups

** p index from the Mann-Whitney test

Tab. 1. Związek występowania obrzęku limfatycznego i wartości indeksu asymetrii przepływu ze stroną ciała po której występował nowotwór, stopniem zaawansowania nowotworu i cechą T i N

Cecha		Związek z występowaniem obrzęku limfatycznego			Związek z indeksem asymetrii przepływu			
		n	%	p *	Średnia	SD	Mediana	p **
Strona ciała	Lewa	17	51,5%	0,212	2,96	2,74	2	0,544
	Prawa	30	68,2%		2,9	1,99	2,17	
Stopień zaawans. nowotworu	stopień I	15	51,7%	0,123	2,82	2,64	2,01	0,616
	stopień II	27	62,8%		2,86	1,84	2,03	
	stopień III	5	100%		4,1	4,05	2,85	
Cecha T	T1	17	54,8%	0,254	2,73	2,58	2	0,492
	T2	26	61,9%		3,12	2,23	2,46	
	T3-4	4	100%		2,31	0,74	2,44	
Cecha N	N0	28	54,9%	0,194	2,82	2,52	2,01	0,137
	N(+)	19	73,1%		3,13	1,9	2,44	

* wskaźnik p z dokładnego testu Fishera lub testu chi-kwadrat w zależności od liczności analizowanych podgrup

** wskaźnik p z testu Manna-Whitney'a

edema or the flow asymmetry index ($p > 0.05$). However, the association between the application of chemotherapy and development of lymphoedema showed a tendency for significance ($p = 0.078$; Tab. 2).

The number of lymph nodes removed during the surgery and of those involved by metastasis were not significantly associated with development of lymphoedema or flow asymmetry index ($p > 0.05$). However, the association between the number of involved lymph nodes and the development of lymphoedema showed a tendency for significance ($p = 0.057$, Tab. 3).

noterapia) nie są istotnie powiązane z występowaniem obrzęku limfatycznego ani z indeksem asymetrii przepływu (wszystkie wartości $p > 0,05$). Jednakże związek stosowania chemioterapii z występowaniem obrzęku limfatycznego wykazuje tendencję do istotności ($p = 0,078$; tab. 2).

Liczba węzłów chłonnych usuniętych w trakcie operacji i zajętych przez przerzuty nowotworowe nie są istotnie powiązane ani z występowaniem obrzęku limfatycznego, ani z indeksem asymetrii przepływu (wszystkie wartości $p > 0,05$). Jednakże związek liczby zajętych przez przerzuty nowotworowe węzłów chłonnych z wy-

Tab. 2. An association between lymphoedema and the flow asymmetry index value and the type of anti-cancer therapy

Therapeutic method		Association with lymphoedema			Association with flow asymmetry index			
		n	%	p *	Mea n	SD	Media n	p **
Surgery	Madden	42	65.6%	0.129	2.87	2.12	2.03	0.744
	BCT	5	38.5%		3.22	3.22	2.23	
Chemotherapy	Yes	25	73.5%	0.078	2.77	2.06	2.03	0.731
	No	22	51.2%		3.05	2.53	2.06	
Radiotherapy	Yes	27	65.8%	0.49	3.13	2.53	2.47	0.257
	No	20	55.6%		2.7	2.07	1.92	
Hormonal therapy	Yes	25	56.8%	0.522	2.85	2.23	2	0.517
	No	22	66.7%		3.03	2.47	2.36	

* p index from the exact Fisher test or chi-squared test, depending on size of analyzed subgroups

** p index from the Mann-Whitney test

Tab. 2. Związek występowania obrzęku limfatycznego i wartości indeksu asymetrii przepływu ze sposobem leczenia przeciwnowotworowego

Sposób leczenia		Związek z występowaniem obrzęku limfatycznego			Związek z indeksem asymetrii przepływu			
		n	%	p *	Średnia	SD	Mediana	p **
Zabieg chirurgiczny	Madden	42	65,6%	0,129	2,87	2,12	2,03	0,744
	BCT	5	38,5%		3,22	3,22	2,23	
Chemioterapia	Tak	25	73,5%	0,078	2,77	2,06	2,03	0,731
	Nie	22	51,2%		3,05	2,53	2,06	
Radioterapia	Tak	27	65,8%	0,49	3,13	2,53	2,47	0,257
	Nie	20	55,6%		2,7	2,07	1,92	
Hormonoterapia	Tak	25	56,8%	0,522	2,85	2,23	2	0,517
	Nie	22	66,7%		3,03	2,47	2,36	

* wskaźnik p z dokładnego testu Fishera lub testu chi-kwadrat w zależności od liczności analizowanych podgrup

** wskaźnik p z testu Manna-Whitney'a

DISCUSSION

Observations made by numerous authors indicate that lymphoedema occurs with variable frequency and at various time after the end of therapy. Appropriate data are summed up in the Table 4.

A possible association was studied between the lateralization of cancer, its advancement stage and T and N traits. There are few reports regarding the effect of localization of cancer, and therefore of a surgery performed on the side of the dominating limb, on development of lymphoedema in available literature. In their review, Chachaj et al. mention the surgery on the dominating side as a causal co-factor of edema. [3] No analysis of an effect of localization of cancer on the dominating versus the non-dominating side was performed in this study. The study demonstrated only the absence of statistically significant effect of lateralization of surgery on development of lymphoedema. Analysis of literature data regarding the effect of T and N traits and of the advancement stage of cancer on development of lymphoedema and lymphatic failure indicated lack of correlation between

stępowaniem obrzęku limfatycznego ma tendencję do istotności ($p = 0,057$ tab.3).

DYSKUSJA

Z obserwacji wielu autorów wynika, że obrzęk limfatyczny występuje z różną częstością i w różnym okresie od zakończenia leczenia. Dane na ten temat podsumowano w tabeli 4.

W toku przeprowadzonych badań analizowano zależności pomiędzy stroną ciała, po której wystąpił nowotwór, stopniem zaawansowania choroby nowotworowej i cechami T i N. W piśmiennictwie niewiele jest doniesień dotyczących wpływu lokalizacji nowotworu i tym samym operacji po stronie dominującej kończyny na wystąpienie obrzęku limfatycznego. Chachaj et al. w swojej pracy poglądowej wspominają o operacji po stronie dominującej jako czynniku sprawczym obrzęku. [3] W badanej grupie chorych nie analizowano wpływu występowania nowotworu po stronie dominującej vs niedominującej. Poprzestano na stwierdzeniu braku istotnego statystycznie wpływu strony ciała po której była operacja na

Tab. 3. An association between lymphoedema and the flow asymmetry index value and the number of removed and involved axillary lymph nodes

Number of lymph nodes	Association with lymphoedema					Correlation with the flow asymmetry index	
	Lymph oedema	Mean	SD	Median	p *	r**	p
Removed Total	Edema	16.89	4.55	16	0.879	-0.018	0.879
	No edema	16.67	4.06	16			
Involved pN(+) pN(-)	Edema	1.53	2.67	1	0.057	0.132	0.252
	No edema	1.27	2.78	0			

* p index from the Mann-Whitney test

** Spearman correlation coefficient

Tab. 3. Związek występowania obrzęku limfatycznego i wartości indeksu asymetrii przepływu z liczbą usuniętych i zajętych pachowych węzłów chłonnych

Liczba węzłów chłonnych	Związek z występowaniem obrzęku limfatycznego					Korelacja z indeksem asymetrii przepływu	
	Obrzęk limfatyczny	Średnia	SD	Mediana	p *	r**	p
Usunięte Ogółem	Obrzęk	16,89	4,55	16	0,879	-0,018	0,879
	Brak	16,67	4,06	16			
Zajęte pN(+) pN(-)	Obrzęk	1,53	2,67	1	0,057	0,132	0,252
	Brak	1,27	2,78	0			

* wskaźnik p z testu Manna-Whitney'a

** współczynnik korelacji Spearmana

those factors and development of lymphoedema [5,18, 21, 22, 23, 24, 25]. Also in the study group analyzed in this study no association between those factors and lymphoedema was found.

występowanie obrzęku limfatycznego. W przypadku analizy wpływu cech T, N i stopnia zaawansowania choroby nowotworowej na wystąpienie obrzęku limfatycznego i niewydolności limfatycznej w dostępnym piśmiennictwie, nie potwierdzono korelacji tych czynników z występowaniem obrzęku limfatycznego. [5,18, 21, 22, 23, 24, 25] W badanej własnej grupie chorych rów-

Tab. 4. Lymphoedema incidence rate reported in selected papers

Author	Year of publication	Year of observation	No. of patients	Incidence rate of edema
Armer [5]	2009	30 months	211	3% - 91%
Norman [75]	2009	24 months	631	80%
Schmitz [92]	2009	34 months	141	6% - 70%
Miller [64]	2012	60 months	117	22%
Wojciński [116]	2012	6 months	34	47%
Degnim [24]	2012	12 months	124	31%
Wojewoda	2013	36 months	77	61%

Tab. 4. Częstość występowania obrzęku limfatycznego w wybranym piśmiennictwie

Autor	Rok publikacji	Okres obserwacji	Liczba chorych	Częstość występowania obrzęku
Armer [5]	2009	30 miesięcy	211	3% - 91%
Norman [75]	2009	24 miesiące	631	80%
Schmitz [92]	2009	34 miesiące	141	6% - 70%
Miller [64]	2012	60 miesięcy	117	22%
Wojciński [116]	2012	6 miesięcy	34	47%
Degnim [24]	2012	12 miesięcy	124	31%
Wojewoda	2013	36 miesięcy	77	61%

Another factors that were analyzed in context of development of lymphoedema were methods of anti-cancer therapy (type of surgery: Madden's method surgery vs BCT, radiotherapy, chemotherapy and hormonal therapy). Based on the analysis of 266 patients post BCT and with symptomatic lymphoedema Voichita et al. demonstrated the increased risk of progression of lymphoedema in those patients who received also a boost to the axillary area besides the standard irradiation of the breast and regional lymph nodes (axillary and supraclavicular) [26]. Based on the analysis of 230 patients treated for breast cancer Huang et al. concluded that peri-surgical chemotherapy and high BMI are the most important risk factors of lymphoedema. They found no such association in cases of hormonal therapy and radiotherapy [27]. Cormier et al. believe that the development of edema is caused by removal of regional lymph nodes and by irradiation of lymph node regions [28]. In his review of edema risk factors Armer indicated the role of anthracycline-based chemotherapy as a factor predisposing for development of lymphoedema of the upper limb in women treated radically because of breast cancer, and confirmed the effect of radiotherapy of regional lymph nodes on development of lymphoedema. [15] Similar conclusions were reported by Norman et al. and Cheifetz et al., who stated that the systemic therapy with anthracyclines and application of radiotherapy were correlated with lymphoedema [17, 19]. In their study, Yen et al. did not confirm an increased risk of lymphoedema following radiotherapy of axillary fossa, as well as following the pre- and post-surgical chemotherapy [21]. Recht et al. confirmed the influence of the applied systemic therapy and radiotherapy on higher incidence of lymphoedema [30]. Voichita et al. demonstrated a significant association between the systemic therapy (chemotherapy and/or hormonal therapy) associated with radiotherapy (of the axillary fossa and supraclavicular area) and development of lymphoedema [26]. Our results indicate that none of types of anti-cancer therapy is significantly associated with development of lymphatic edema ($p > 0.05$ in all cases). However, the association between chemotherapy and development of lymphoedema demonstrated a tendency for significance.

Another analyzed factors were: the number of lymph nodes removed during the surgery, and the number of lymph nodes involved by metastasis. Wojciński et al. described two groups of surgically treated patients (removal of axillary lymph nodes). The only difference between both groups was the surgical technique. The first group was operated in a traditional way with coagulation; in the second group coagulation was not used and an attempt was made to spare part of lymph nodes and nerves. Three month later a difference in limb circumference was observed – in favor of the second group. However, after six months, the ratio of patients with lymphoedema was equal in both groups. The only risk factor of lymphoedema was the number of removed lymph nodes [23]. Yen et al. found out that removal of

niez nie stwierdzono powiązań tych czynników z obrzękiem limfatycznym.

Kolejnymi czynnikami, które przeanalizowano pod kątem wpływu na występowanie obrzęku limfatycznego są metody leczenia przeciwnowotworowego (tj. rodzaj zabiegu operacyjnego: operacja metodą Maddena vs BCT, radioterapia, chemioterapia i hormonoterapia). Voichita et al. opierając się na analizie danych 266 chorych po leczeniu oszczędzającym raka piersi z objawowym obrzękiem limfatycznym wykazali zwiększone ryzyko progresji obrzęku limfatycznego u chorych, u których zastosowano oprócz standardowego napromieniania piersi i regionalnych węzłów (pachowych i nadobojczykowych) także dodatkowo boost na rejon dołu pachowego. [26] Huang et al. na podstawie analizy danych 230 chorych leczonych z powodu raka piersi stwierdzili, że chemioterapia okołoperacyjna i duża wartość BMI są najważniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia obrzęku limfatycznego. Nie wykazali natomiast takiej zależności w przypadku zastosowanej hormonoterapii i radioterapii. [27] Cormier et al. za przyczynę powstania obrzęku uważają wycięcie regionalnych węzłów chłonnych oraz napromienianie regionów węzłowych. [28] Armer w swojej pracy poglądowej dotyczącej czynników ryzyka obrzęku podnosi rolę chemioterapii opartej na antracyklinach jako czynnika predysponującego do wystąpienia obrzęku limfatycznego kończyny górnej u kobiet leczonych radykalnie z powodu raka piersi, a także potwierdza wpływ radioterapii regionów węzłowych na wystąpienie obrzęku limfatycznego. [15] Podobne wnioski podają Norman et al. oraz Cheifetz et al., według których leczenie systemowe antracyklinami i zastosowanie radioterapii koreluje z obrzękiem limfatycznym. [17, 19] Yen et al. w swojej pracy nie stwierdzili zwiększonego ryzyka wystąpienia obrzęku limfatycznego po zastosowanej radioterapii na obszar dołu pachowego, a także po przedoperacyjnej i pooperacyjnej chemioterapii. [21] Recht et al. potwierdzili wpływ zastosowanego leczenia systemowego oraz radioterapii na zwiększone występowanie obrzęku limfatycznego. [30] Voichita et al. wykazali znamienny związek pomiędzy zastosowaniem leczenia systemowego (chemioterapii i/lub hormonoterapii) w skojarzeniu z radioterapią (obszaru dołu pachowego i nadobojczykowego) z wystąpieniem obrzęku limfatycznego. [26] Uzyskane przez nas wyniki wskazują, że żaden ze sposobów leczenia przeciwnowotworowego nie jest istotnie powiązany z występowaniem obrzęku limfatycznego (wszystkie wartości $p > 0,05$). Jednakże związek stosowania chemioterapii z występowaniem obrzęku limfatycznego ma tendencję do istotności.

Następnymi czynnikami poddanymi przez nas analizie była liczba usuniętych węzłów chłonnych podczas zabiegu operacyjnego oraz liczba węzłów chłonnych zajętych przez przerzuty nowotworu. W pracy Wojcińskiego et al. opisano dwie grupy chorych poddanych leczeniu operacyjnemu – wycięciu pachowych węzłów chłonnych. Obie grupy różniły się od siebie jedynie zastosowaną techniką operacyjną. W pierwszej grupie chorych operowano tradycyjnie z użyciem koagulacji,

1-5 lymph nodes had no effect on increased risk of lymphoedema. Removal of 6-15 lymph nodes caused a five-fold increase of the risk, and removal of over 16 lymph nodes caused a 10-fold increase of the risk [21]. Cheifetz et al. and Smoot et al. confirmed the association between the number of lymph nodes removed during the surgery and the number with metastasis and development of lymphoedema [16, 32]. In their study Voichita et al. failed to demonstrate an association between the number of removed lymph nodes and development of lymphoedema, but demonstrated an association between the number of metastatic lymph nodes and development of the complication [26]. In their paper Han et al. suggest the, so called, inversed imaging of lymph nodes during the surgery, by administration of a blue dye and visualization of lymph nodes. That allows performance of a more sparing procedures within the axillary fossa, and therefore reduces the risk of edema [32]. Purushotham et al. analyzed data of 212 patients surgically treated for breast cancer who had axillary lymph nodes removed. In 30% of patients metastasis to lymph nodes were found. The number of involved lymph nodes was inversely and significantly associated with volume of the arm (higher number of involved lymph nodes – lower circumference of the arm). That phenomenon may be explained by the fact that in those patients with metastases, collateral circulation had been already formed (as the process took some time) [33]. Based on the analysis of our own material it is justified to state that both the number of lymph nodes removed during the surgery, and the number of lymph nodes involved by metastasis had no significant effect on development of lymphoedema. However, the association between the number of involved lymph nodes and development of lymphoedema showed a tendency for significance. Our results are generally consistent with literature reports.

CONCLUSIONS

The type of applied anti-cancer therapy (radiotherapy, chemotherapy, hormonal therapy), lateralization of cancer and pT and pN traits do not increase the risks of lymphoedema of the upper limb in patients surgically treated for breast cancer with removal of the axillary lymphatic system. Moreover, a tendency for significant association between chemotherapy, the number of metastatic lymph nodes and development of lymphoedema was observed.

w drugiej grupie nie stosowano koagulacji i starano się zaoszczędzić część naczyń chłonnych i nerwów. Po 3 miesiącach zaobserwowano różnice w obwodach kończyny – na korzyść grupy drugiej. Jednak po 6 miesiącach obserwacji odsetek chorych z obrzękiem limfatycznym wyrównał się. Jedynym czynnikiem ryzyka wystąpienia obrzęku była liczba usuniętych węzłów chłonnych. [23] Yen et al. stwierdzili, że usunięcie 1 – 5 węzłów chłonnych nie wpływa na zwiększenie ryzyka wystąpienia obrzęku limfatycznego. Usunięcie 6 – 15 węzłów chłonnych zwiększa to ryzyko pięciokrotnie, a powyżej 16 węzłów – zwiększa ryzyko dziesięciokrotnie. [21] Cheifetz et al. oraz Smoot et al. potwierdzają zależność pomiędzy liczbą usuniętych węzłów chłonnych w trakcie zabiegu i węzłów z obecnością przerzutów jako czynnikami ściśle powiązаныmi z występowaniem obrzęku limfatycznego. [16, 32] Voichita et al. w swoim badaniu nie potwierdzili związku liczby usuniętych węzłów z wystąpieniem obrzęku limfatycznego, ale wykazali zależność pomiędzy liczbą węzłów chłonnych zmienionych przerzutowo a wystąpieniem omawianego powikłania. [26] Han et al. w swojej pracy proponują wykonywanie tak zwanego odwróconego obrazowania węzłów chłonnych w trakcie zabiegu operacyjnego poprzez podawanie niebieskiego barwnika i uwidacznianie węzłów chłonnych. Pozwala to na bardziej oszczędne zabiegi w zakresie dołu pachowego i w ten sposób zmniejsza ryzyko wystąpienia obrzęku. [32] Purushotham et al. dokonali analizy danych 212 chorych operowanych z powodu raka piersi, u których usunięto pachowe węzły chłonne. U 30% chorych stwierdzono przerzuty raka w węzłach chłonnych. Liczba zajętych przez raka węzłów chłonnych była odwrotnie, istotnie związana z objętością ramienia (większa liczba zajętych węzłów chłonnych – mniejszy obwód ramienia). Możliwym wyjaśnieniem jest to, że u chorych, u których doszło do powstania przerzutów, krążenie oboczne już zostało wytworzone (ponieważ proces ten trwał przez pewien czas). [33] Na podstawie analizy własnego materiału badawczego można stwierdzić, że zarówno liczba węzłów chłonnych usuniętych w trakcie zabiegu operacyjnego, jak i zajętych przez przerzuty nowotworowe nie mają istotnego wpływu na występowanie obrzęku limfatycznego. Jednakże związek liczby węzłów chłonnych zajętych przez przerzuty nowotworowe z występowaniem obrzęku limfatycznego ma tendencję do istotności. Uzyskane przez nas wyniki są zasadniczo zgodne z doniesieniami piśmiennictwa.

WNIOSKI

Rodzaj zastosowanego leczenia przeciwnowotworowego (radioterapia, chemioterapia, hormonoterapia), strona ciała zajęta przez nowotworów oraz czynniki pT i pN nie zwiększają ryzyka wystąpienia obrzęku limfatycznego kończyny górnej u chorych operowanych z powodu raka piersi z usunięciem układu chłonnego dołu pachowego. Ponadto zaobserwowano tendencję do znamiennej zależności pomiędzy stosowaniem chemioterapii oraz liczbą przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych pachowych a występowaniem obrzęku limfatycznego.

References/Piśmiennictwo:

1. Ferlay JF, Bray P, Pisani P i wsp. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase. IARCPress, Lyon 2004.
2. Jeziorski A. Obrzęk limfatyczny jako powikłanie leczenia chorych na raka piersi – przegląd piśmiennictwa *Onkol. Pol.* 1999, 2, 2:121-125.
3. Chachaj A., Szuba A. Obrzęk limfatyczny kończyny górnej po leczeniu raka piersi. *Przegląd Flebologiczny* 2007;15(4):129-136.
4. Macek P, Stanisławek A. Obrzęk limfatyczny – przegląd literatury. *Onkologia i Radioterapia* 2010; 4 (14).
5. Petrek JA, Senie RT, Peters M i wsp. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* 2001;92:1368–1377.
6. Godoy P, Godoy G. Evaluation of a new approach to the treatment of lymphedema resulting from breast cancer therapy. *Eur J Intern Med* 2013;24(1):59-62.
7. Lacomba M, Sanchez M, Goni A i wsp. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ* 2010; 340:b5396
8. Moattari M, Jaafari B, Talei A i wsp. The Effect of Combined Decongestive Therapy and Pneumatic Compression Pump on Lymphedema Indicators in Patients with Breast Cancer Related Lymphedema. *Iran Red Crescent Med J* 2012; 14(4):210-217.
9. Ochalek K. Prevention of lymphoedema. *Współczesna Onkol* 2011; 15 (6): 354–356.
10. Olszewski W. L. Obrzęki limfatyczne kończyn – klasyfikacja, diagnostyka i leczenie – 2005. Materiały do konsensusu. *Przegląd Flebologiczny* 2005; 13(5):215 - 222.
11. Omar M, Shaheen A, Zafar H. A systematic review of the effect of low-level laser therapy in the management of breast cancer-related lymphedema. *Support Care Cancer* 2012; 20: 2977–2984 .
12. Park F, Jang H, Seo K i wsp. Quality of Life, Upper Extremity Function and the Effect of Lymphedema Treatment in Breast Cancer Related Lymphedema Patients. *Ann Rehabil Med* 2012; 36: 240-247.
13. Paskett E, Dean J, Oliveri J i wsp. Cancer-Related Lymphedema Risk Factors, Diagnosis, Treatment, and Impact: A Review. *J Clin Oncol* 2012; 30(30): 3726-3330.
14. Sherman K, Koelmeyer L. Psychosocial predictors of adherence to lymphedema risk minimization guidelines among women with breast cancer. *Psycho-Oncology* 2013; 22(5): 1120-6.
15. Armer J. Research on Risk Assessment for Secondary Lymphedema following Breast Cancer Treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2715-2717.
16. Cheifetz O, Haley L. Management of secondary lymphedema related to breast cancer. *Can Fam Physician* 2010;56:1277-84.
17. Demark-Wahnefried W, Campbell K, Hayes S. Weight Management and Its Role in Breast Cancer Rehabilitation. *Cancer* 2012;118(8 suppl):2277–87.
18. Kwan M, Darbinian J, Schmitz K i wsp. Risk Factors of Lymphedema in a Prospective Breast Cancer Survivorship Study: The Pathways Study. *Arch Surg* 2010; 145(11): 1055–1063.
19. Norman S, Localio A, Potashnik S i wsp. Lymphedema in Breast Cancer Survivors: Incidence, Degree, Time Course, Treatment, and Symptoms. *J Clin Oncol* 2008; 27: 390-397.
20. Shaw C, Mortimer P, Judd P. Randomized Controlled Trial Comparing a Low-Fat Diet With a Weight-Reduction Diet in Breast Cancer-related Lymphedema. *Cancer* 2007; 109(10): 1455-1467.
21. Yen T, Fan X, Sparapani R i wsp. A Contemporary, Population-Based Study of Lymphedema Risk Factors in Older Breast Cancer Women. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(4): 979–988.
22. Gonzalez E, Saltzstein E, Riedner C i wsp. Seroma Formation Following Breast Cancer Surgery. *The Breast Journal* 2003; 9(5): 385–388.
23. Niwińska A, Nagadowska M, Tchórzewska H. An analysis of factors affecting the cosmetics effect of breast conserving therapy for cases of breast cancer – own experiences. *Nowotwory* 2000; 50, Supp 2; 32-36.
24. Niwińska A, Tchórzewska H, Procner M i wsp. The frequency and risk factors of developing lymphedema of the upper extremity after breast conserving therapy. *Nowotwory* 2005; 55: 213-218.
25. Wojcinski S, Nuengsi S, Hillemanns P I wsp. Axillary dissection in primary breast cancer: variations of the surgical technique and influence on morbidity. *Cancer Management and Research* 2012;4 121–127
26. Voichita B, Dutta P, Solin L i wsp. Time-Course of Arm Lymphedema and Potential Risk Factors for Progression of Lymphedema After Breast Conservation Treatment for Early Stage Breast Cancer. *The Breast Journal* 2012; 18(3): 219–225.
27. Huang H, Zhou J, Zeng Q. Secondary lymphoedema after breast cancer surgery: A survival analysis. *International Journal of Nursing Practice* 2012; 18: 589–594.
28. Cormier J, Askew R, Mungovan K i wsp. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer* 2010; 116(22), 5138–5149.
29. Cheifetz O, Haley L. Management of secondary lymphedema related to breast cancer. *Can Fam Physician* 2010;56:1277-84.
30. Recht A, Gray R, Davidson NE i wsp. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1689-700.
31. Smoot B, Wong J, Cooper B i wsp. Upper extremity impairments in women with or without lymphedema following breast cancer treatment. *J Cancer Surviv* 2010; 4:167–178.
32. Han J, Seo Y, Choi J i wsp. The Efficacy of Arm Node Preserving Surgery Using Axillary Reverse Mapping for Preventing Lymphedema in Patients with Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2012; 15(1): 91-97.
33. Purushotham A, Britton M, Klevesath M i wsp. Lymph Node Status and Breast Cancer-related Lymphedema. *Ann Surg* 2007;246: 42–45