FACTORI DE RISC AI APARIŢIEI LIMFEDEMULUI BRAŢULUI DUPĂ TRATAMENTUL CANCERULUI MAMAR

LILIANA-ANTOANETA VIȘU[1], MIHAI POPESCU[2], VALENTIN TITUS GRIGOREAN[3], OANA ILONA DAVID[4], ALEXANDRU BLIDARU [5]

[1,3,5]Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti, [2]Universitatea Piteşti,
[4]Spitalul Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni" Bucureşti

Cuvinte cheie: *limfedem, limfadenectomie axilară, mastectomie, radioterapie, cancer mamar*

Rezumat: *Limfedemul braţului reprezintă o complicaţie importantă apărută în cazul persoanelor având cancer mamar, datorită frecvenţei sale de apariţie, a implicaţiilor multiple asupra calităţii vieţii pacientului şi a posibilităţilor limitate de tratament şi a eficienţei reduse a acestuia. Lucrarea îşi propune evidenţierea principalilor factori implicaţi în apariţia limfedemului braţului după tratamentul cancerului de sân prin trecerea în revistă a ultimilor cercetări din acest domeniu.*

Keywords: *lymphedema, axillary lymphadenectomy, mastectomy, radiotherapy, breast cancer*

Abstract: *Arm lymphedema represents a major complication in the patients diagnosed and treated for breast cancer, due to both its high frequency of appearance and to multiple implications on the patient's quality of life, with few therapy options of low efficiency. The present article has the objective of determining the main factors involved in the occurence of arm lymphedema subsequent to the treatment of breast cancer through a thorough evaluation of the latest research regarding this pathology.*

Limfedemul braţului reprezintă o problemă majoră pentru clinicieni atât din cauza frecvenţei sale ridicate de apariţie la persoanele diagnosticate şi tratate de cancer mamar, a implicaţiilor multiple asupra calităţii vieţii pacientului, cât şi a posibilităţilor limitate de tratament şi uneori a eficienţei scăzute ale acestuia.

Limfedemul este definit ca o creştere în volum a unui segment anatomic (mână, braţ, picior etc.), cu ≥5% faţă de cel contralateral, prin acumularea limfei la nivelul ţesutului interstiţial datorită dezvoltării vicioase sau lezării sistemului limfatic. Clasic, se consideră că limfedemul este primar şi secundar. Cel primar poate avea o componentă ereditară apărând de la naştere sau în primii ani de viaţă (limfedem ereditar tip I sau sindromul Milroy - cauzat de o mutaţie a genei VEGFR 3 la nivelul cromozomului 5), la pubertate (limfedem ereditar tip II, boala Meige, limfedem praecox, Lymphedema Distichiasis - cauzat în principal de o mutaţie a genei FOXC2) sau la vârsta adultă (limfedem ereditar tip III, limfedem tarda).(1,2) Au fost identificate mai multe gene implicate în apariţia limfedemului primar: VEGFC3, FOXC2, CCBE1, FLT4 (VEGFR 3), GATA2, GJC2 şi SOX18.(3) Limfedemul mai poate apare, ca parte a fenotipului, şi în cadrul unor afecţiuni, ca de exemplu în sindromul unghiilor galbene, sindromul Turner, sindromul Noonan, sindromul limfedem-limfangiectazii (sindrom Hennekam), sdr. Proteus etc.(4)

Limfedemul secundar apare din cauza obstrucţiei, lezării sau a oricărei alte cauze ce determină întreruperea curgerii limfei prin vasele şi ganglionii limfatici.

Nu există o concordanţă între datele privind incidenţa limfedemului braţului după tratamentul cancerului mamar datorită probabil dificultăţilor de diagnosticare ale acestuia în stadiile incipiente, a identificării factorilor de risc specifici fiecărui pacient, a modalităţilor de control post-terapeutic şi, nu în ultimul rând, a personalului medical specializat insuficient.

Au fost raportate cazuri de limfedem al braţului apărut de la câteva zile post-chirurgical şi până la 30 ani după operaţie.(5) Petrek şi colab. arătau într-un studiu din 2001 că 80% dintre paciente pot prezenta diferite simptome de limfedem în primii 3 ani de la chirurgia cancerului de sân. Restul pot dezvolta limfedem cu o rată de 1% pe an.(6) Într-un alt studiu realizat în 2007 de către Paskett şi colab. se arăta că incidenţa limfedemului poate varia între 8% şi 56% la 2 ani post-operator (funcţie de extinderea limfadenectomiei axilare şi a efectuării sau nu a iradierii).(7)

Principalii factori de risc în cazul apariţiei limfedemului braţului după tratamentul cancerului mamar sunt consideraţi: limfadenectomia axilară, radioterapia post-operatorie, obezitatea, istoric de limfangită a membrului superior afectat, infecţii repetate ale acestuia.(8)

Studii anterioare considerau factori de risc şi: mastectomia, numărul ganglionilor axilari pozitivi extirpaţi (9), gradul de efort efectuat cu membrul afectat (10), intervenţia chirurgicală pe partea cu mâna dominantă, vârsta.(11)

Limfadenectomia axilară

Mastectomia urmată de disecţia extinsă a ganglionilor axilari s-a dovedit a creşte semnificativ riscul de limfedem al braţului prin modificările majore pe care le realizează la nivelul circulaţiei limfatice loco-regionale.(12) Astfel, într-un studiu realizat de Liljegren şi colab., pacientele cu zece sau mai mulţi ganglioni axilari extirpaţi au prezentat simptome/semne de limfedem într-un procent mult mai mare decât pacientele cu mai puţini ganglioni îndepărtaţi (53% versus 33% după 1 an de la operaţie).(13) Studiile realizate ulterior au obţinut rezultate asemănătoare.(14) Unele situaţii particulare cum ar fi: excizia unui bloc tumoral ganglionar aderent sau care ar îngloba vena axilară, prezenţa unei colecţii lichidiene adiacente venei axilare,

[1]Autor corespondent: Liliana Antoaneta Vișu, Bulevardul Ion C. Brătianu, Nr.1, Sector 3, București, România, E-mail: lilianavisu@gmail.com, Tel: +4021 3874258
Articol intrat în redacţie în 25.07.2014 şi acceptat spre publicare în 25.08.2014
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Septembrie 2014;2(3):95-98

a ţesutului grăsos peri-venos în exces, a unei fibroze peri-venoase, a unei formaţiuni tumorale restante sau tromboza pre- şi post-operatorie a venei axilare (cu trombi tumorali sau hematici) pot constitui premise favorabile apariţiei şi dezvoltării limfedemului.(15) De asemenea, traumatizarea venei axilare în timpul limfadenectomiei nu se recomandă deoarece majoritatea limfaticelor braţului şi a fibrelor nervoase simpatice sunt în apropierea acesteia.

În ceea ce priveşte numărul de ganglioni axilari pozitivi extirpaţi, mult timp s-a considerat că poate reprezenta un factor de risc important al apariţiei limfedemului (9,16), însă studiile mai recente nu mai fac referire la acest aspect.

În 2011 Bevilacqua şi colab. elaborează trei modele matematice („nomograms") cu scopul de a veni în sprijinul clinicienilor în încercarea de a stabili pentru fiecare pacientă cu limfadenectomie axilară probabilitatea de a dezvolta limfedem al braţului la 5 ani de la operaţie şi de a institui măsurile de prevenţie şi tratamentul adecvat.(17)

Kim şi colab. în 2013, luând în considerare numărul de ganglioni axilari extirpaţi, chimioterapia adjuvantă şi iradierea supraclaviculară, propun un model de estimare a riscului de apariţie a limfedemului braţului la 5 ani post-operator. Astfel, la pacientele fără nici un factor de risc sau cu un factor de risc, probabilitatea apariţiei limfedemului a fost de 3%, la pacientele cu doi factori de risc de 19%, iar la cele cu 3 factori de risc de 38%.(18)

Biopsia ganglionului santinelă

A fost asociată cu un risc de apariţie a limfedemului între 0% şi 6%, conform unui studiu realizat de Barranger şi colab. în 2005.(19) Trialul ALMANAC arătă o rată a apariţiei limfedemului semnificativ mai scăzută în cazul biopsiei ganglionului santinelă comparativ cu limfadenectomia axilară clasică (5% vs. 13%).(20) Studiile ulterioare trialului au confirmat acest lucru.(21,22,23,24,25)

De asemeni, trialul ACOSOG Z0011 arătă faptul că în cazul pacientelor cu stadiile I şi II de cancer mamar la care se efectua biopsia ganglionului santinelă aveau o incidenţă mai redusă a limfedemului braţului, comparativ cu cele la care se efectua limfadenectomia axilară clasică.(26)

Apariţia în unele cazuri a limfedemului după biopsia ganglionului santinelă s-ar datora faptului că limfatice ale braţului se pot afla în apropierea ganglionului santinelă şi a venei axilare. Ca urmare, în 2007, pornind de la premiza că drenajul limfatic al membrului superior este distinct de cel al sânului, s-a dezvoltat o tehnică (Axillary Reverse Mapping, ARM) prin care să se evidenţieze şi să se păstreze drenajul limfatic al braţului în timpul limfadenectomiei axilare sau a biopsiei ganglionului santinelă, în încercarea de a scădea riscul de apariţie al limfedemului.(27,28) Studiile actuale au evidenţiat însă o serie de disfuncţionalităţi ale acestei tehnici ce determină o eficienţă mai redusă decât cea aşteptată în ceea ce priveşte scăderea riscului de apariţie a limfedemului.(29,30,31,32)

Radioterapia externă

Cele mai importante reacţii adverse tardive ale iradierii în cazul cancerului mamar sunt cauzate de afectarea cordului, plămânului, a mobilităţii umărului, de riscul apariţiei plexopatiei brahiale şi a limfedemului, toate acestea conducând la scăderea calităţii vieţii pacientului.(33) Iradierea ar contribui la dezvoltarea limfedemului prin ocluzia vaselor limfatice, cauzată în special de fibroza apărută la nivelul pereţilor acestor vase şi a ţesutului conjunctiv înconjurător.(8)

Studii numeroase au evaluat asocierea sau nu a iradierii la diverse tehnici chirurgicale folosite, precum şi diferite modalităţi de iradiere. Astfel, de exemplu, într-un studiu realizat de Ozcinar şi colab. se arată că limfadenectomia axilară urmată de radioterapie determină apariţia limfedemului într-o mai mare măsură decât biopsia ganglionului santinelă urmată de iradiere. De asemenea, efectuarea iradierii axilare după biopsia ganglionului santinelă creşte riscul de limfedem comparativ cu situaţia în care iradierea nu se face.(34) Alte studii au arătat că iradierea axilară post-operatorie determină într-o mai mare măsură apariţia limfedemului decât iradierea doar a sânului sau a peretelui toracic.(35,36)

Obezitatea

Atât cancerul mamar cât şi obezitatea reprezintă la nivel mondial două afecţiuni a căror incidenţă este în continuă creştere, acest fapt reprezentând o problemă majoră de sănătate publică.(37) Este cunoscută şi legătura strânsă între cele două afecţiuni, numeroase studii efectuate arătând că apariţia cancerului mamar şi a complicaţiilor apărute post-terapeutic sunt semnificativ mai mari la persoanele obeze (sau cu un indice de masă corporală ridicat), în special în post-menopauză. (38,39,40) În acest context, multiple studii au evidenţiat predispoziţia pacientelor obeze după tratamentul cancerului mamar de a dezvolta limfedem (5,41,42) şi chiar s-a făcut o corelaţie între gradul limfedemului şi cel al obezităţii (5), însă mecanismul prin care obezitatea favorizează apariţia limfedemului nu este pe deplin cunoscut.

Infecţiile

Celulita este definită ca fiind o infecţie acută, difuză, edematoasă a dermului şi ţesutului subcutan cauzată în principal de către stafilococul auriu, streptococi de grup A, pneumococi, criptococi, bacili gram-negativi.

Erizipelul este o infecţie acută a ţesutului subcutanat superficial (celulită superficială) cu afectarea vaselor limfatice produsă de streptococi ß-hemolitic de grup A şi rar de stafilococul aureu.

Debutul este în general brusc cu febră, frison, stare generală alterată. Local, celulita se caracterizează prin apariţia unui placard eritematos, dureros, imprecis delimitat, cu bule sau eroziuni, în timp ce erizipelul apare ca un placard eritematos, cald, bine delimitat, cu burelet marginal. În ambele cazuri poate apare adenopatie loco-regională dureroasă.

Limfangita, reprezentând o infecţie a vaselor limfatice se datorează cel mai adesea unei infecţii streptococice a pielii. În cazul în care sunt afectate vase limfatice mici apare limfangita reticulară sub forma unei induraţii eritematoase, dureroase a tegumentului ce circumscrie leziunea (poarta de intrare a germenului). Pot fi vizibile şi traseele vaselor limfatice afectate sub forma unor „dungi" roşiatice. Limfangita tronculară, apărută în cazul unui vas limfatic de dimensiune mai mare apare ca o induraţie eritematoasă de-a lungul vasului afectat şi uneori până la cel mai apropiat ganglion limfatic, pe care-l infectează. Ambele tipuri de limfangită pot determina durere locală, febră, stare de rău, necesitând tratament antibiotic, antialgic, antiinflamator.

Există o relaţie strânsă între prezenţa limfedemului şi celulită/erizipel, formându-se de fapt un cerc vicios, în sensul că fiecare episod de celulită produce afectarea vaselor limfatice, în timp ce prezenţa limfei (bogată în proteine), stagnând la nivelul ţesuturilor moi, constituie un mediu favorabil dezvoltării germenilor pătrunşi la acest nivel prin leziunile tegumentului.

Baddour şi colab. au arătat că toxinele bacteriene ce stagnează la nivelul unui ţesut cu un drenaj limfatic deficitar sunt responsabile de simptomatologia sistemică apărută în cadrul celulitei, aceste toxine determinând producerea şi acumularea de citokine la nivelul ţesutului afectat.(43)

Într-un alt studiu realizat de Mortimer şi colab. se preciza că odată bacteria ajunsă la nivelul unui ţesut edematos, eradicarea sa este anevoioasă şi riscul apariţiei unor noi episoade de celulită este crescut, din cauza afectării sistemului imun local. Acest lucru poate explica necesitatea tratamentului antibiotic

profilactic la pacienţii cu episoade repetate de celulită.(44) Astfel, studiul PATCH I (Prophylactic Antibiotics for the Treatment of Cellulitis at Home) a evidenţiat că administrarea fenoximetilpenicilinei reduce riscul de recurenţă a celulitei.(45)

Concluzii:

Factorii de risc cert implicaţi în apariţia limfedemului braţului după tratamentul cancerului mamar sunt consideraţi: limfadenectomia axilară, radioterapia post-operatorie, obezitatea, istoric de limfangită a membrului superior afectat, infecţii repetate ale acestuia. Asocierea lor creşte şi mai mult riscul de apariţie şi dezvoltare al limfedemului. Există şi o serie de factori ce pot avea o anumită contribuţie în apariţia limfedemului, cum ar fi mastectomia, numărul ganglionilor axilari pozitivi extirpaţi, gradul de efort efectuat cu membrul afectat, intervenţia chirurgicală pe partea cu mâna dominantă, vârsta, însă importanţa lor e mai redusă.

Unele din mecanismele implicate în apariţia limfedemului pot fi intuite, ca de exemplu în cazul intervenţiei chirurgicale şi a radioterapiei, altele însă au un caracter incert (obezitatea).

Optimizarea procedurilor chirurgicale şi radioterapeutice precum şi cunoaşterea factorilor de risc specifici fiecărei paciente în vederea instituirii măsurilor de prevenţie şi tratament ar putea diminua riscul apariţiei limfedemului.

REFERINŢE

1. Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EE, Kimak MA, Levinson KL, McTigue MA, Alitalo K, Finegold DN. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphedema. Nat Genet 2000;25,153-159(01 june).
2. Fang J, Dagenais SL, Erickson RP, Aret MF, Glynn MW, Gorski JL,Seaver LH and Glover TW. Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary Lymphedema-Distichiasis Syndrome. Am J Hum Genet Dec 2000;67(6):1382-1388.
3. Mendola A, Schogel MJ, Ghalankarpour A, Irrthum A, Neugen HL, Fastre E, Bygum A, Vander Vleuten C, et .al. Mutations in the VEGFR 3 signaling pathway explain 36% of familial lymphedema. Mol. Syndromol Sep. 2013:4(6):257-266. Published online Aug. 21,2013. Doi:10.1159/000354097.
4. Zhou XP, Hampel, Thicle H, et al. Association of germline mutation in the PTEN tumour suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndrome. Lancet 2001;358:210-2011.
5. Show C, Mortimer P, Judd PA. Randomized controlled trial comparing a low-fat diet with a wheight-reduction diet in breast cancer-related lymphedema. Cancer 2007;109(10):1949-56.
6. Petrek JA, Senie RT, Peters M, et. Al. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. Cancer 2001;92 (6):1368-77.
7. Paskett ED, Naughton MJ, McCoy TP, Case LD, Abbott JM. The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors". Cancer Epidermiol Biomarkers Prev 2007;16(4):775-82.
8. Saadet Ugur, MD, Cumhur Arici, MD, Muhittin Yaprak, MD, Ayhan Mesci, MD, Gulbin Ays Arici, MD, Kenal Dolay, MD, and Vahit Ozmen, MD.Risk factors of breast cancer-related lymphedema, Lymphatic Research and Biology. 2013 Jun;11(2):72-5. doi: 10.1089/lrb.2013.0004.
9. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GK, Scott-Conner C. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors, Ann Surg Oncol 2009 Jul;16(7):1959-72. doi: 10.1245/s10434-009-0452-2. Epub 2009 Apr 14.
10. Soran A, D'Angelo G, Begovic M, Ardic F, Harlak A, Samuel Wieand H, Vogel VG, Johnson RR. Breast cancer-related lymphedema--what are the significant predictors and how they affect the severity of lymphedema? Breast J 2006 Nov-Dec;12(6):536-43.
11. Mak SS, Yeo W, Lee YM, Mo KF, Tse KY, Tse SM, Ho FP, Kwan WH. Predictors of lymphedema in patients with breast cancer undergoing axillary lymph node dissection in Hong Kong, Nurs Res. 2008 Nov-Dec;57(6):416-25. doi: 10.1097/NNR.0b013e31818c3de2.
12. Borup Christensen S, Lundgren E. Sequelae of axillary dissection vs. axillary sampling with or without irradiation for breast cancer. A randomized trial. Acta Chir Scand 1989;155(10):515-9.
13. Liljegren G, Holmberg L. Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomised trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. Eur J Cancer 1997;33(2):193-9.
14. Dominick SA, Madlensky L, Natarajan L, Pierce JP. Risk factors associated with breast cancer-related lymphedema in the WHEL Study. J Cancer Surviv. 2013 Mar;7(1):115-23. doi: 10.1007/s11764-012-0251-9. Epub 2012 Dec 5.
15. Diaconu C, Livadariu RM, Dogaru C. The risk of lymphedema after breast cancer surgical treatment. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2012 Oct-Dec;116(4):1081-6.
16. Purushotham AD, Bennett Britton TM, Klevesath MB, et al. Lymph node status and breast cancer-related lymphedema. Ann Surg 2007;246(1):42-5.
17. Bevilacqua JL, Kattan MW, Changhong Y, Koifman S, Mattos IE, Koifman RJ, Bergmann A. Nomograms for predicting the risk of arm lymphedema after axillary dissection in breast cancer, Ann Surg Oncol 2012 Aug;19(8):2580-9. doi: 10.1245/s10434-012-2290-x. Epub 2012 Mar 7.
18. Kim M, Kim SW, Lee SU, Lee NK, Jung SY, Kim TH, Lee ES, Kang HS, Shin KH. A model to estimate the risk of breast cancer-related lymphedema: combinations of treatment-related factors of the number of dissected axillary nodes, adjuvant chemotherapy, and radiation therapy. J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Jul 1;86(3):498-503. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.02.018. Epub 2013 Mar 28.
19. Barranger E, Dubernard G, Fleurence J, et al. Subjective morbidity and quality of life after sentinel node biopsy and axillary lymph node dissection for breast cancer. J Surg Oncol 2005;92:17-22.
20. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D,Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnett DH, Fleissig A, Clarke D, Ell PJ. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst 2006 May 3;98(9):599-609.
21. Celebioglu F, Perbeck L, Frisell J, Gröndal E, Svensson L, Danielsson R. Lymph drainage studied by lymphoscintigraphy in the arms after sentinel node biopsy compared with axillary lymph node dissection following conservative breast cancer surgery. Acta Radiol 2007 Jun;48(5):488-95.
22. Sarah A. McLaughlin, Mary J. Wright, Katherine T. Morris, Gladys L. Giron, Michelle R. Sampson, Julia P. Brockway, Karen E. Hurley, Elyn R. Riedel, and Kimberly J. Van Zee. Prevalence of Lymphedema in Women With Breast Cancer 5 Years After Sentinel Lymph Node Biopsy

or Axillary Dissection: Objective Measurements, J Clin Oncol Nov 10, 2008; 26(32): 5213–5219.
23. Kuwajerwala NK, Feczko C, Dekhne N, Pettinga J, Lucia VC, Riutta J, Vicini F. Comparison of lymphedema in patients with axillary lymph node dissections to those with sentinel lymph node biopsy followed by immediate and delayed ALND. Am J Clin Oncol 2013 Feb.
24. Miller CL, Specht MC, Skolny MN, Jammallo LS, Horick N, O'Toole J, Coopey SB, Hughes K, Gadd M, Smith BL, Taghian AG. Sentinel lymph node biopsy at the time of mastectomy does not increase the risk oflymphedema: implications for prophylactic surgery. Breast Cancer Res Treat 2012 Oct;135(3):781-9.
25. Sackey H, Magnuson A, Sandelin K, Liljegren G, Bergkvist L, Fülep Z, Celebioglu F, Frisell J. Arm lymphoedema after axillary surgery in women with invasive breast cancer, Br J Surg 2014 Mar;101(4):390-7.
26. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Giuliano AE. American College of Surgeons Oncology Group. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. J Clin Oncol 2007 Aug 20;25(24):3657-63. Epub 2007 May 7.
27. Boneti C, Korourian S, Bland K, Cox K, Adkins LL, Henry-Tillman RS, Klimberg VS. Axillary reverse mapping: mapping and preserving arm lymphatics may be important in preventing lymphedema during sentinel lymph node biopsy. J Am Coll Surg 2008 May;206(5):1038-42.
28. Thompson M, Korourian S, Henry-Tillman R, Adkins L, Mumford S, Westbrook KC, Klimberg VS. Axillary reverse mapping (ARM): a new concept to identify and enhance lymphatic preserving, Ann Surg Oncol 2007 Jun;14(6):1890-5. Epub 2007 May 4.
29. Noguchi M. Axillary reverse mapping for breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010 Feb;119(3):529-35.
30. Pavlista D, Koliba P, Eliska O. [Axillary reverse mapping--chance to prevent lymphedema in breast cancer patients] Ceska Gynekol 2011 Oct;76(5):355-9.
31. Tausch C, Baege A, Dietrich D, Vergin I, Heuer H, Heusler RH, Rageth C. Can axillary reverse mapping avoid lymphedema in node positive breast cancer patients?, Eur J Surg Oncol 2013 Aug;39(8):880-6.
32. Seyednejad N, Kuusk U, Wiseman SM. Axillary reverse lymphatic mapping in breast cancer surgery: a comprehensive review. Expert Rev Anticancer Ther 2014 Jul;14(7):771-81.
33. Senkus-Konefka E, Jassem J. Complications of Breast-cancer Radiotherapy. Royal College of Radiologists, Great Britain 2006;18(3):229-235.
34. Ozcinar B, Guler SA, Kocaman N, Ozkan M, Gulluoglu BM, Ozmen V. Breast cancer related lymphedema in patients with different loco-regional treatments. Breast 2012 Jun;21(3):361-5. doi: 10.1016/j.breast.2012.03.002. Epub 2012 Mar 27.
35. Warren LE, Miller CL, Horick N, Skolny MN, Jammallo LS, Sadek BT, Shenouda MN, O'Toole JA, MacDonald SM,Specht MC, Taghian AG. The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: a prospective cohort study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Mar 1;88(3):565-71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.232. Epub 2014 Jan 7.
36. Hayes SB, Freedman GM, Li T, Anderson PR, Ross E. Does axillary boost increase lymphedema compared with supraclavicular radiation alone after breast conservation?, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Dec 1;72(5):1449-55.
37. Kulie T, Slattengren A, Redmer J, Counts H, Eglash A, Schrager S. Obesity and women's health: an evidence-based review.", J Am Board Fam Med 2011 Jan-Feb;24(1):75-85.
38. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, Berrino F, Tjønneland A, Bigaard J, Olsen A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Nagel G, Boeing H, Trichopoulos D, Economou G, Bellos G, Palli D, Tumino R, Panico S, Sacerdote C,Krogh V, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Lund E, Ardanaz E, Amiano P, Pera G, Quirós JR, Martínez C, Tormo MJ,Wirfält E, Berglund G, Hallmans G, Key TJ, Reeves G, Bingham S, Norat T, Biessy C, Kaaks R, Riboli. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). Int J Cancer 2004 Sep 20;111(5):762-71.
39. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies, Lancet 2008 Feb 16;371(9612):569-78.
40. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study, BMJ. 2007 Dec 1;335(7630):1134. Epub 2007 Nov 6.
41. Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, Armer JM. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. Support Care Cancer 2011 Jun;19(6):853-7. doi: 10.1007/s00520-011-1089-9. Epub 2011 Jan 16.
42. Helyer LK, Varnic M, Le LW, Leong W, McCready D. Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients, Breast J. 2010 Jan-Feb;16(1):48-54. doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00855.x. Epub 2009 Nov 2.
43. Baddour LM, Bisno AL. Non-group A beta-hemolytic streptococcal cellulitis. Association with venous and lymphatic compromise, Am J Med 1985 Aug;79(2):155-9.
44. Mortimer PS, Levick JR. Chronic peripheral oedema: the critical role of the lymphatic system. Clin Med 2004 Sep-Oct;4(5):448-53.
45. UK Dermatology Clinical Trials Network's Patch Study Group 2007, ISRCTN34716921(http://www.controlled-trials.com).