

Fabíola Cristina Brandini da Silva Tozzo

**AVALIAÇÃO DO LINFEDEMA DO MEMBRO SUPERIOR SECUNDÁRIO AO TRATAMENTO
DO CÂNCER DE MAMA ATRAVÉS DA BIOIMPEDÂNCIA ESPECTROSCÓPICA EM
POPULAÇÃO BRASILEIRA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Doutora em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. René Aloisio da Costa Vieira

Coorientador: Prof. Dr. Almir José Sarri e Prof. Dr. Cristiano de Pádua Souza

Barretos, SP

2024

Fabíola Cristina Brandini da Silva Tozzo

**AVALIAÇÃO DO LINFEDEMA DO MEMBRO SUPERIOR SECUNDÁRIO AO TRATAMENTO
DO CÂNCER DE MAMA ATRAVÉS DA BIOIMPEDÂNCIA ESPECTROSCÓPICA EM
POPULAÇÃO BRASILEIRA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Doutora em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. René Aloisio da Costa Vieira

Coorientador: Prof. Dr. Almir José Sarri e Prof. Dr. Cristiano de Pádua Souza

Barretos, SP

2024

T757a Tozzo, Fabíola Cristina Brandini da Silva.

Avaliação do linfedema do membro superior secundário ao tratamento do câncer de mama através da bioimpedância espectroscópica em população brasileira. / Fabíola Cristina Brandini da Silva Tozzo. - Barretos, SP - 2024.

66 f. : il.

Orientador(a): René Aloisio da Costa Vieira.

Coorientador(a): Almir José Sarri.

Cristiano de Pádua Souza.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos - 2024.

1. Neoplasia mamária. 2. Linfedema relacionado ao câncer de mama. 3. Bioimpedância. 4. Diagnóstico. 5. Validade. 6. Curva ROC. I. Autor(a). II. Título.

CDD 616.993

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada por Nayara Bernardo de Mattos CRB 8/10172

Biblioteca da Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Fabíola Cristina Brandini da Silva Tozzo.

Título: “Avaliação do linfedema do membro superior secundário ao tratamento do câncer de mama através da bioimpedância espectroscópica em população brasileira”

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título Doutora em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Oncologia

Data da aprovação: 29/02/2024

Banca Examinadora:

Dra. Carla Elaine Laurienzo da Cunha Andrade

Instituição: Hospital de Amor de Barretos/SP.

Banca Examinadora:

Dra. Heloisa Maria de Luca Vespoli

Instituição: Faculdade de Medicina de Botucatu/SP

Dra. Anke Bergmann

Membro Memória

Dr. José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani

Membro Convidado

Dr. Almir José Sarri

Coorientador

Dr. Cristiano de Pádua Souza

Coorientador

Dr. René Aloisio da Costa Vieira

Orientador

Dra. Luciane Sussuchi da Silva

Presidente da Banca.



SUPORTE À PESQUISA POR AGÊNCIA DE FOMENTO

Este trabalho recebeu apoio do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital de Amor através de auxílio à pesquisa, número IEP 5/2017 e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) através de Auxílio à Pesquisa – Regular (processo número 2014 08197-0).

As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da FAPESP.

Esta tese foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertações e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o Código de Boas Práticas Científicas (FAPESP), não havendo nada em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos.

Embora o Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos tenha realizado as análises estatísticas e orientado sua interpretação, a descrição da metodologia estatística, a apresentação dos resultados e suas conclusões são de inteira responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.

Os pesquisadores declaram não ter qualquer conflito de interesse relacionado a este estudo.

Dedico este trabalho a Naitielle de Paula Pantano e ao
Dr. René Aloisio da Costa Vieira.
Naiti, foi uma amiga que compartilhava experiências da sua
jornada no doutorado enquanto eu decidia se ia mergulhar
nesse desafio, que infelizmente partiu tão precocemente,
deixando saudade.
Dr. René foi o idealizador deste estudo e meu maior
motivador para que eu finalizasse este trabalho. Aproveito
para expressar minha gratidão e admiração pelo estudioso e
pesquisador que é.

AGRADECIMENTOS

No decurso deste trabalho tivemos uma pandemia que interrompeu temporariamente a coleta de dados e também teve um impacto emocional na minha vida e na vida de muitas pessoas, então agradeço a **Deus** pela bênção da vida, pelas bênçãos em meu caminho que me trouxeram até aqui e pelas oportunidades que me transformaram em uma pessoa e profissional melhor.

Ao meu marido **Angelo**, por me incentivar e me apoiar neste projeto e em todos os outros, e também por me motivar nos momentos de incertezas.

Aos meus pais, **Maria Aparecida e Florianaldo**, que me educaram e são meus exemplos de caráter, humildade e que me permitem ir atrás dos meus sonhos e saber que eu tenho um porto seguro para retornar.

Aos meus irmãos, **Flávia e Júnior**, por todo apoio e incentivo direto e indireto.

Aos **meus amigos de trabalho do Centro de Reabilitação do Hospital de Amor** por contribuírem no início deste trabalho, por contribuírem na minha formação profissional e em especial ao **Dr. Almir**, coorientador deste estudo e meu maior mentor na área de fisioterapia oncológica.

A todos os profissionais do **Centro Municipal de Reabilitação de Barretos**, à Coordenadora Larissa Pavin e em especial **Nathália, Camila, Lucas, Débora, João Vitor e Marília** que trabalharam comigo paralelamente a este estudo e que me permitiram vivenciar minha profissão além do doutorado.

A todos os meus amigos que fiz nesta jornada em Barretos.

Ao meu orientador, **Dr. René A. C. Vieira**, pela idealização deste estudo, orientações e direcionamento.

Ao coorientador **Dr. Cristiano de Pádua** Souza por toda contribuição no decorrer deste estudo.

A **Dra. Anke Bergmann** e ao **Dr. José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani**, pela presença nas bancas de acompanhamentos, por todas as sugestões, críticas, questionamentos que ajudaram a aprimorar este estudo e pela participação na banca de defesa.

A **Dra. Heloisa Maria de Luca Vespoli** e **Dra. Carla Elaine Laurienzo da Cunha Andrade** por aceitarem o convite e participarem como banca examinadora da minha banca de defesa e antecipo-me e agradeço todas as colocações e contribuições ao meu trabalho.

Ao meu amigo **Willian Eduardo Pirola**, pelos momentos de conversas nas dificuldades enfrentadas no desenvolvimento dos nossos trabalhos e por toda trajetória que fizemos juntos desde a residência multiprofissional.

Ao **Departamento de Mastologia do Hospital de Amor**, por me permitir usar o espaço na busca ativa das participantes do meu estudo. À **Uliana Basílio** que me auxiliou na busca ativa dessas pacientes.

À equipe do NEB, em especial aos estatísticos **Marcos A. de Lima, Marco A. de Oliveira e Valiana A. Teodoro** pela orientação das análises estatísticas.

À equipe da **Pós-Graduação, do IEP e EPIT** pelos esclarecimentos nas dúvidas e pelo auxílio aos alunos da strictu sensu.

Aos **professores da pós-graduação** pela excelência das aulas que me permitiram aprender muito mais sobre oncologia.

E, por fim, um agradecimento a **cada mulher** que participou do meu estudo. Sem elas, ele não seria possível.

Muito
obrigada!

“Dificuldades preparam pessoas comuns para destinos
extraordinários.”

Clive Staples Lewis

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1	Linfedema	2
1.2	Classificação do Linfedema	3
1.3	Avaliação do linfedema	3
1.3.1	Volumetria	4
1.3.2	Perimetria	5
1.3.3	Perometria	6
1.3.4	Bioimpedância Espectroscópica	6
1.3.5	Comparação entre os métodos para avaliação do linfedema	7
2.	JUSTIFICATIVA	9
3.	OBJETIVOS	10
4	MATERIAIS E MÉTODOS	11
4.1	Critérios de inclusão	11
4.2	Critérios de exclusão	11
4.3	Amostra	12
4.4	Instrumentos de avaliação	12
4.4.1	Bioimpedância espectroscópica	13
4.4.2	Perimetria	14
4.4.3	Volumetria	14
4.4.4	Volumetria indireta	15
4.4.5	Avaliação subjetiva	17
4.5	Análise Estatística	18

5	RESULTADOS	20
5.1	Características sociodemográficas e clínicas	20
5.2	Avaliação do linfedema	23
5.3	Bioimpedância Espectroscópica como método de avaliação de linfedema	25
5.4	Correlação e Concordância da BIS e a volumetria.	25
5.5	Curva ROC e ponto de corte	27
5.6	Comparação dos diferentes métodos de avaliação de linfedema	28
5.7	Avaliação subjetiva do linfedema e a BIS	30
5.8	Comparação dos diferentes métodos de avaliação de linfedema com o IMC	33
6	DISCUSSÃO	36
7	CONCLUSÃO	41
	REFERÊNCIAS	42
	ANEXOS	
	Anexo A- Aprovação do Comitê de ética em pesquisa	48
	Anexo B- Ficha de coleta de dados	63
	Anexo C- Termo de Consentimento livre e esclarecido (TCLE)	66
	Anexo D- Cálculo Amostral	70
	Anexo E- Apresentação e publicação de pôster no BBCS, 2021	71
	Anexo F- Apresentação e publicação de pôster no BBCS, 2023	73
	Anexo G- Publicação do artigo na revista e cancer medical Science	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Desenho geométrico das fórmulas do frustrum elíptico e a representação da maior circunferência (C1), menor circunferência (C2), raios maiores (A e B), menores raios (a e b) e distância entre os segmentos (L)	5
Figura 2-	Bioimpedância Espectroscópica. A) Aparelho de Bioimpedância Espectroscópica da marca Impedimed, modelo U400; B) Demonstração do posicionamento dos eletrodos nas mãos e no pé; C) Demonstração da análise da Bioimpedância Espectroscópica com o valor de L-DEX.	13
Figura 3-	Volumômetro confeccionado e utilizado no estudo para avaliação do volume do membro superior.	15
Figura 4-	Site elaborado e utilizado para cálculo indireto da volumetria a partir da fórmula do frustrum cilíndrico.	17
Figura 5-	Gráfico de Dispersão. Relação entre a diferença do volume dos membros superiores (ml) com o $L-DEX \geq 10$.	27
Figura 6-	Curva ROC.	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Vantagens e desvantagens das metodologias de avaliação do linfedema.	8
Tabela 2-	Frequência absoluta e relativa dos casos de acordo com a escolaridade, IMC, membro de risco, membro dominante, histologia, cirurgia na mama, cirurgia axilar, radioterapia boost e radioterapia supraclavicular das pacientes e a associação dessas frequências com a presença de linfedema de acordo com a volumetria direta (Hospital do Câncer de Barretos-SP, abril de 2018 a janeiro de 2020).	21
Tabela 3-	Análise multivariada do tipo de cirurgia axilar e IMC.	23
Tabela 4-	Frequência relativa e absoluta de pacientes com linfedema avaliadas de forma objetiva pela volumetria direta, volumetria indireta, BIS e perimetria, e subjetiva pela sensação de peso no braço, ajuste da manga da camisa, inchaço no braço. (Hospital do Câncer de Barretos-SP, abril de 2018 a janeiro de 2020).	24
Tabela 5-	Tabela de contingência com número e porcentagem de pacientes diagnosticadas com linfedema usando a BIS e L-DEX \geq 10	26
Tabela 6-	Tabela de contingência com número e porcentagem de pacientes diagnosticadas com linfedema usando a BIS e L-DEX \geq 6.5	26
Tabela 7-	Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos (VPP) (VPN), coeficiente de Kappa e intervalo de confiança (IC) da avaliação de linfedema pela BIS, volumetria indireta e perimetria.	29

Tabela 8-	- Valores das <i>Area under curve (AUC)</i> e comparação dos intervalos de confiança (IC).	30
Tabela 9-	Coeficientes de Kappa (IC95%) dos diferentes pontos de corte da BIS em relação aos diferentes métodos de avaliação direta do linfedema.	31
Tabela 10-	Frequência relativa e absoluta de pacientes na avaliação subjetiva de queixa de peso no braço, ajuste da manga da camisa, inchaço do braço e associação das avaliações subjetivas com a BIS e os pontos de corte de L-DEX \geq 10 e L-DEX \geq 6,5 (Hospital do Câncer de Barretos-SP, abril de 2018 a janeiro de 2020).	32
Tabela 11	Comparação entre o IMC estratificado em baixo peso, peso normal, sobrepeso e obeso e o linfedema de acordo com a volumetria direta, volumetria indireta, perimetria, BIS com L-DEX \geq 10 e BIS com L-DEX \geq 6,5.	34
Tabela 12	Comparação entre o IMC estratificado em obeso e não obeso e o linfedema de acordo com a volumetria direta, volumetria indireta, perimetria, BIS com L-DEX \geq 10 e BIS com L-DEX \geq 6,5.	35

LISTA DE ABREVIATURAS

ADM	Amplitude de Movimento
AUC	<i>Area under curve</i>
BCTOS	<i>Breast Cancer Treatment Outcome Scale</i>
BIS	Bioimpedância Espectroscópica
BLS	Biópsia do linfonodo sentinela
CCI	Coeficiente de correlação intraclasse
CDIS	Carcinoma Ductal <i>In Situ</i>
CM	Centímetros
DP	Desvio padrão
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
HCB	Hospital de Câncer de Barretos
IC	Intervalo de confiança
ICG	Linfografia de indocianina verde
IMC	Índice de massa corporal
ISL	<i>International Society of Lymphology</i>
KG	Kilograma
L-DEX	Índice de linfedema linear
LA	Linfadenectomia axilar
M	Metros
OR	<i>Odds Ratio</i>
ML	Mililitros
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VC	Volume cilíndrico
VE	Volume elíptico
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

LISTA DE SÍMBOLOS

<	Menor que
>	Maior que
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
π	Pi
=	Igual
%	Porcentagem

RESUMO

TOZZO, FCBS. *Avaliação do linfedema do membro superior secundário ao tratamento do câncer de mama através da bioimpedância espectroscópica em população brasileira. Tese (Doutorado)*. Barretos: Hospital de Câncer de Barretos; 2024.

JUSTIFICATIVA: O linfedema do membro superior secundário ao tratamento do câncer de mama constitui uma sequela incapacitante, crônica, decorrente da insuficiência linfática. Os principais fatores associados ao risco de linfedema secundário ao câncer de mama são: linfadenectomia axilar, radioterapia na cadeia de drenagem incluindo a fossa supraclavicular, mastectomia, o número de linfonodos comprometidos, o índice de massa corpórea (IMC), trauma e infecção no braço. Seu diagnóstico precoce está relacionado a um bom prognóstico no tratamento do linfedema. A bioimpedância espectroscópica (BIS) avalia alterações no líquido extracelular podendo ser um bom método para avaliação do linfedema. **OBJETIVOS:** avaliar a validade e confiabilidade da BIS no diagnóstico de linfedema do membro superior relacionado ao câncer de mama em uma população brasileira. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudo transversal com amostra de 462 mulheres submetidas a tratamento cirúrgico para câncer de mama (mastectomia ou tratamento conservador da mama). A validade e confiabilidade foram realizadas comparando a BIS ($L-DEX \geq 6,5$ ou 10) com a volumetria por deslocamento de água, que é padrão ouro para avaliação de linfedema. Curva Roc foi realizada para avaliar um ponto de corte. Além disso, outros métodos como a perimetria e a volumetria indireta dos membros superiores foram comparados com a volumetria de deslocamento de água (volumetria direta), e a BIS foi comparada com a avaliação subjetiva.

RESULTADOS: De acordo com a comparação com a volumetria direta (padrão ouro) e considerando $L-DEX \geq 10$, a sensibilidade da BIS foi de 44,1%, especificidade de 95,4%, VPP de 70,7%, VPN de 87% e Kappa de 0,459. Na BIS com $L-DEX \geq 6,5$, a sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e Kappa foram 57%, 88,7%, 55,8%, 89% e 0,452, respectivamente. A área sob a curva foi de 0,724 e possível ponto de corte de $L-DEX \geq 7,35$ com sensibilidade de 57%, especificidade de 90,9% e valor Kappa = 0,489.

CONCLUSÃO: Embora a BIS tenha se associado significativamente à avaliação subjetiva do linfedema, apresentou baixa sensibilidade e confiabilidade e correlação moderada quando utilizado como método de diagnóstico da doença. A BIS não foi um

método com boa validade para o diagnóstico de linfedema secundário ao câncer de mama, quando comparado com a volumetria por deslocamento de água. Além disso, não foi o método mais preciso quando comparado a outras ferramentas objetivas de avaliação.

PALAVRAS-CHAVE: neoplasia mamária; linfedema relacionado ao câncer de mama; bioimpedância; diagnóstico; validade; Curva ROC.

ABSTRACT

Tozzo FCBS. *Evaluation of upper limb lymphedema secondary to the treatment of breast cancer through spectroscopic bioimpedance in a Brazilian population. Thesis (Doctorate's degree)*. Barretos: Barretos Cancer Hospital; 2024.

BACKGROUND: Breast cancer-related lymphedema is a disabling, chronic sequelae resulting from lymphatic insufficiency. The main factors associated with the risk of lymphedema secondary to breast cancer are: axillary lymphadenectomy, radiotherapy in the drainage chain including the supraclavicular fossa, mastectomy, the number of lymph nodes involved, body mass index (BMI), trauma and infection in the arm. Its early diagnosis is related to a good prognosis in the treatment of lymphedema. Bioimpedance spectroscopic (BIS) evaluates changes in extracellular fluid and may be a good method for evaluating lymphedema. The objective of our study was to evaluate the validity, reliability of the BIS in diagnosing upper limb lymphedema related to breast cancer in a Brazilian population. **MATERIAL AND METHODS:** This is a cross-sectional study of the sample of 462 women who underwent surgical treatment for breast cancer (mastectomy or breast-conserving treatment). The validity, agreement and accuracy were performed comparing BIS (L-DEX \geq 6.5 or 10) with volumetry by water displacement, which is the gold standard for evaluating lymphedema. Roc curve was performed. Additionally, other methods like perimetry and indirect volumetry of the upper limbs were compared with water displacement volumetry (direct volumetry), and the BIS were compared with subjective evaluation. **RESULTS:** Considering L-DEX \geq 10 the sensitivity of the BIS was 44.1%, specificity 95.4%, PPV was 70.7%, NPV was 87% and Kappa was 0.459. The BIS with L-DEX \geq 6.5, the sensitivity, specificity, PPV, NPV and Kappa were 57%, 88.7%, 55.8%, 89% and 0.452, respectively. Area under curve was 0.75 and a possible cut-off point of L-DEX \geq 7.35 with sensitivity of 57%, specificity of 90.9% and Kappa value = 0.489. **CONCLUSION:** Although BIS was significantly associated with the subjective assessment of lymphedema, it showed low sensitivity and reliability and moderate correlation when used as a method for diagnosing the disease. BIS was not a method with good validity for diagnosing

lymphedema secondary to breast cancer, when compared with water displacement volumetry. Furthermore, it was not the most accurate method when compared to other objective assessment tools.

Key words: breast neoplasm; Breast cancer-related lymphedema; bioimpedance; diagnosis; validity; ROC curve.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é considerado um grave problema de saúde pública, pois tem uma alta mortalidade, como pode ser verificado, por exemplo, no ano de 2020, em que foi estimado 10 milhões de mortes por câncer. O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer em ambos os sexos, e quando estratificado por sexo, continua sendo a principal causa nos homens, ao passo que nas mulheres, o câncer com maior mortalidade foi o de mama¹. Este é o tipo mais comum entre as mulheres, correspondendo a 1 para cada 4 casos de cânceres. Estimou-se para 2022 cerca de 2,3 milhões (11,5%) de novos casos de câncer de mama em todo o mundo em ambos os sexos². No Brasil, foi previsto 73.610 casos novos de câncer de mama no ano de 2023³. A mortalidade na população brasileira foi de 13%⁴, apesar da elevação da incidência e mortalidade alta, o câncer de mama associa-se a um número crescente de sobreviventes. O prognóstico do câncer de mama é considerado bom. Verifica-se uma taxa de sobrevida, em 5 anos, de 80-84% na população brasileira⁵. O bom prognóstico está associado ao diagnóstico precoce pelos programas de rastreamento, ao acesso a modalidades terapêuticas e à evolução da efetividade do tratamento sistêmico.

O tratamento do câncer de mama evoluiu nos últimos 30 anos, devido ao aumento do número de cirurgias conservadoras e ao surgimento de novos tratamentos sistêmicos. Na década de 80, dois grandes estudos realizados por Veronesi e Fisher mostraram a eficácia do tratamento conservador do câncer de mama quando associados à radioterapia mamária⁶⁻⁸, permitindo a realização segura do tratamento conservador, sem mudança no prognóstico das pacientes^{6,7}. Cerca de 57% das mulheres diagnosticadas em estágio precoce e 13% em estágio tardio serão submetidas a tratamento conservador seguido de radioterapia⁹.

A avaliação do comprometimento axilar é fundamental no estadiamento e prognóstico do câncer de mama. A linfadenectomia axilar possui seu papel consagrado, sendo parte importante do tratamento locorregional. Na última década o conceito do linfonodo sentinela foi utilizado no câncer de mama, mostrando-se efetivo^{10, 11}, permitindo a diminuição do número de linfadenectomias e suas complicações.

A radioterapia é parte integrante no tratamento do câncer de mama. É utilizada a nível de plastrão mamário em pacientes submetidas à mastectomia com alto risco de recorrência locorregional¹², em todas pacientes submetidas à quadrantectomia, visto que sua utilização diminui as taxas de recorrência mamária⁷ e casos selecionados em fossa supra-clavicular¹³. Sua utilização pode acarretar radiodermite e alterações teciduais.

A linfadenectomia axilar e a radioterapia encontram-se associadas a sequelas definitivas como: limitação da amplitude de movimento (ADM) do ombro, diminuição da força muscular, diminuição da sensibilidade e linfedema no membro superior ipsilateral à linfadenectomia^{14, 15}.

Neste contexto, gradativamente, o câncer de mama tem se tornado uma doença cada vez mais presente no nosso cotidiano, devido a fatores como o aumento da incidência, o número de sobreviventes e a prevalência das sequelas relacionadas ao tratamento oncológico, configurando estas como um problema de saúde a ser aprimorado ainda. Além disso, faz refletir a relação custo-benefício das diferentes modalidades terapêuticas e seu impacto na qualidade de vida.

1.1 Linfedema

O linfedema do membro superior secundário ao tratamento do câncer de mama constitui uma sequela incapacitante, crônica e incurável decorrente da insuficiência linfática. Sua incidência é cerca de 3% nas pacientes que realizaram biópsia do linfonodo sentinela (BLS) em 12 meses e nas pacientes submetidas à linfadenectomia axilar sua incidência é de 20%. Sua prevalência varia de 6 a 49% e a incidência cumulativa em 10 anos é de 41,1%^{16, 17}. Os principais fatores associados ao risco de linfedema secundário ao câncer de mama, constituem a própria linfadenectomia axilar, a radioterapia na cadeia de drenagem, incluindo a fossa supraclavicular, a mastectomia, visto que, são realizadas em mulheres com tumores mais avançados, a presença de linfonodos comprometidos e o índice de massa corpórea (IMC)^{13, 18}.

Nos estudos relacionados ao linfedema podemos distinguir dois tipos principais, (i) os prospectivos baseados em diversos modelos de diagnóstico do linfedema ou contato com as pacientes, e (ii) os retrospectivos, baseados em dados

de prontuários. Nos prospectivos que realizam a mensuração dos membros, é necessário avaliar a metodologia utilizada na definição do linfedema, além do ponto de corte que define o diagnóstico e o tratamento.

1.2 Classificação do Linfedema

De acordo com a *International Society of Lymphology* (ISL), o linfedema é classificado em quatro estágios. No estágio 0, fase subclínica, o inchaço não está evidente apesar do comprometimento no transporte linfático, ocorrem alterações sutis no fluido/ composição tecidual e mudanças nos sintomas subjetivos. No estágio I, também denominado edema reversível, caracteriza-se por edema suave (com depressão à digitopressão, ou seja, sem fibrose subcutânea significativa) e edema que regride após 24 horas de elevação do membro. No estágio II, fase mais avançada de fibrose, o edema ainda é depressível, mas raramente regride com a elevação do membro por 24 horas. À medida que o grau de fibrose aumenta, deixa de se verificar a depressão na pele à digitopressão, o que ocorre nas fases mais tardias desse estágio. No estágio III, denominado como elefantíase, ocorre uma acentuada deposição de fibrose no tecido subcutâneo; a pele adquire uma consistência dura, não ocorre depressão da pele à digitopressão e estão presentes alterações tróficas da pele, como depósitos de gordura e acantose com proliferações verrugosas na pele.

Um membro pode exibir mais de um estágio, o que pode refletir alterações nos diferentes territórios linfáticos¹⁹.

1.3 Avaliação do linfedema

O linfedema pode ser diagnosticado pelo relato da paciente, que frequentemente se queixa de braço inchado, aumento do peso e dificuldade na movimentação, porém 18% das pacientes com linfedema são assintomáticas²⁰. A avaliação subjetiva do linfedema por meio do relato da paciente pode ser complementada por questionários validados para avaliação do linfedema. Norman et al. utilizaram um questionário para verificar a presença de linfedema. Este questionário possuía valores que quantificavam o grau de comprometimento da doença, no entanto, não confirmaram os dados com exames objetivos²¹. Blanchard et

al. em um estudo prospectivo com 1.253 pacientes, fizeram o diagnóstico com dados obtidos por contato telefônico ou questionário²². Estudo preliminar publicado por nosso grupo de estudo, observou relato em prontuário médico de linfedema em 7,2% de 622 sobreviventes de câncer de mama²³.

O diagnóstico do linfedema é clínico, podendo ser complementado por diferentes metodologias objetivas como: volumetria, perimetria, perimetria e bioimpedância espectroscópica (BIS) do membro superior.

Prevenção e detecção precoce do linfedema são importantes, visto que quanto mais cedo se diagnosticar, mais rapidamente o tratamento será iniciado, menor serão os custos e o impacto na qualidade de vida dessas mulheres¹⁷.

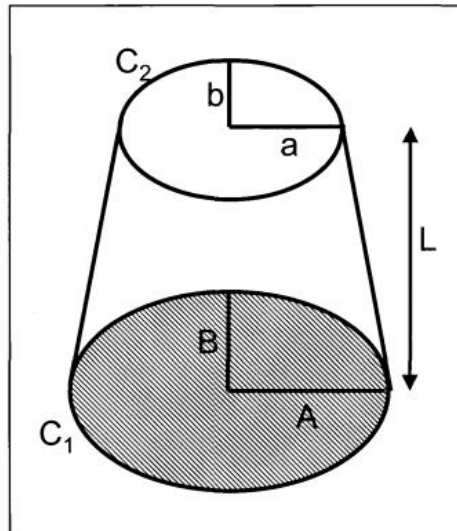
1.3.1 Volumetria

A volumetria, considerada padrão ouro para avaliação do linfedema, pode ser avaliada de forma direta, pelo deslocamento da água (princípio de Arquimedes), em que avalia-se o volume dos membros, sendo considerado linfedema uma diferença de 200 ml de volume¹⁸.

Outro modo de avaliar o linfedema é o cálculo do volume indireto pelas "fórmulas do Frustum". Considerando-se que o membro superior tem formato de um cone, pode-se avaliar o volume do cone, comparar um lado com o outro e mensurar assim a diferença de volume entre estes. O cálculo do volume indireto é feito pela fórmula do cone cilíndrico $[V_c = h(C_1^2 + C_1C_2 + C_2^2)/12\pi]$ ou do cone elíptico $[V_e = (\pi/3)A^2B - a^2b)/(A-a)]^{24}$, no qual V corresponde ao volume, C_1 à circunferência do segmento e C_2 à próxima circunferência separadas por uma distância (h), "A e B" correspondem aos raios do primeiro segmento medido e "a e b" aos raios do segmento subjacente separados por uma distância (L)^{24, 25}, como demonstrado na figura 1.

Um estudo formulou o cálculo do cone cilíndrico pelo editor de planilhas Microsoft Excel para facilitar o cálculo do volume e obteve forte correlação intra e interexaminadores. No entanto, a circunferência foi realizada em apenas cinco pontos²⁶, não foi avaliada correlação com ferramentas diagnósticas validadas na literatura e foi realizado em pacientes que já apresentavam linfedema, não sendo

avaliado a sensibilidade e especificidade desta plataforma. O volume dos membros e o volume diferencial é estimado e falta estudos sobre a comparação real destes valores.



Fonte: Mayrovitz HN. *Limb volume estimates based on limb elliptical vs. circular cross section models.*

Lymphology. 2003;36(3):140-3.

Figura 1- Desenho geométrico das fórmulas do frustum elíptico e a representação da maior circunferência (C1), menor circunferência (C2), raios maiores (A e B), menores raios (a e b) e distância entre os segmentos (L)

1.3.2 Perimetria

Por meio de uma fita métrica, inelástica, são realizadas medições da circunferência do membro em pontos específicos para rastrear alterações no tamanho do braço²⁷. Linfedema é definido como diferença da circunferência do braço afetado ≥ 2 cm comparado ao lado não afetado em um ou mais pontos²⁸.

Ozcinar et al. em um estudo prospectivo, consideraram a perimetria, com uma diferença maior que 2 cm entre as medidas pré e pós operatórias para o diagnóstico de linfedema²⁹. Bergmann et al. avaliaram a perimetria em cinco pontos, em que utilizando-se nota de corte de 2.5 cm mostrou-se um método de melhor sensibilidade/especificidade em relação à volumetria e concordância de 81% entre dados de prontuário e a perimetria³⁰.

Na comparação da perimetria com a volumetria (padrão ouro), usando um ponto de corte de diferença de 200 ml e 2 cm em medidas realizadas a cada 7 cm a sensibilidade e a especificidade foi 0.90 e 0.72, respectivamente¹⁷.

1.3.3 Perometria

Outra forma de avaliar o volume do membro é o perômetro, um dispositivo que calcula o volume do membro por meio de lâmpadas infravermelhas inseridas numa moldura quadrada. Esse scanner óptico é movido ao longo do membro estendido, e por meio das sombras do membro que são projetadas nessa moldura é calculado o volume deste membro³¹.

Segundo Levanhagen et. al sua propriedade diagnóstica não é superior à outras formas de avaliação, possui alto custo, dificuldades e disponibilidade para aquisição, além de ser volumoso³².

1.3.4 Bioimpedância Espectroscópica

Na avaliação do linfedema, a bioimpedância espectroscópica (BIS) pode ser metodologia indicada para diagnóstico precoce. A BIS mede a resistência do fluido extracelular ao fluxo de uma corrente elétrica através dos tecidos do corpo, gerando um escore denominado índice de linfedema linear (L-DEX). O L-DEX é a razão da impedância entre o fluido extracelular do membro não afetado para o membro afetado. Quanto maior o volume do fluido extracelular maior o L-DEX, por isso tal metodologia tem sido utilizada na detecção precoce do linfedema e monitoramento das sequelas³³⁻³⁵.

Para sua realização, são colocados eletrodos de superfície, específicos para essa avaliação, nas extremidades dos membros superiores e no membro inferior direito e através de um dispositivo é feita a mensuração³⁶.

A sensibilidade da BIS foi de 0.66 e a especificidade de 0.95, considerando um ponto de corte para linfedema um L-DEX>+10 em mulheres com linfedema comparadas às mulheres com risco de desenvolver linfedema³⁷.

Até o momento, não existem estudos que empregaram a BIS como instrumento de avaliação do linfedema em população brasileira.

1.3.5 Comparação entre os métodos para avaliação do linfedema

Comparando-se os múltiplos métodos, a perimetria constitui o método mais fácil, a volumetria o mais confiável, mas é necessário a construção de um recipiente adaptado, conforme proposto por Lette³⁸. No cálculo da volumetria indireta faz-se necessário diversas mensurações do membro, associando-se a uso de fórmulas e utilizando programas ou planilha pré-configurada²⁶. Estudo comparando volumetrias indiretas com diferentes fórmulas, mostrou uma correlação alta ($r=0.97$), observando-se uma variação de 15 a 19% no volume, porém tal estudo mostrou 4 tipos de cálculo, não especificando qual destes foi utilizado³⁹. A bioimpedância espectroscópica é considerada o método mais acurado^{33, 34}, porém encontra-se associado a elevado custo para aquisição do aparelho e dos eletrodos.

Uma Revisão sistemática avaliando diferentes metodologias de análise do linfedema nos membros superiores, observou elevada correlação com a volumetria, medição com fita e perimetria (0.98 – 0.99), no entanto apenas um estudo usou a volumetria por deslocamento de água como referência, o que deveria ser o ideal, visto ser o método padrão ouro. Os autores recomendaram que a volumetria, perimetria, BIS e perimetria podem ser utilizados na prática clínica, no entanto estes métodos não podem ser intercambiáveis¹⁷.

Outros equipamentos ou métodos de imagens também estão sendo incluídos para caracterização do linfedema como a tomografia computadorizada, ressonância magnética, linfocintilografia e tonometria. No entanto, devido à falta de evidência, alto custo ou procedimento invasivo, esses exames não são recomendados na prática clínica³². Na tabela 1, procuramos pontuar as principais metodologias utilizadas, apresentando seus principais pontos positivos e negativos em cada metodologia.

Apesar de ampla variedade na literatura para avaliação do linfedema secundário ao tratamento de câncer de mama, ainda há divergências para o diagnóstico de linfedema, pois este depende da metodologia adotada, da nota de corte utilizada para a definição de linfedema e de métodos mais precisos para diferentes estágios. De acordo com a revisão sistemática realizada por Hidding et al, 41 estudos compararam dois ou mais instrumentos de mensuração. Nenhum estudo descreveu as propriedades de mensurações em diferentes estágios de linfedema¹⁷.

Tabela 1 - Vantagens e desvantagens das metodologias de avaliação do linfedema.

	Vantagem	Desvantagem
Volumetria	<ul style="list-style-type: none"> - Calcula o volume real do membro, sendo considerado linfedema uma diferença de 200ml - Considerado padrão ouro 	<ul style="list-style-type: none"> - Necessidade de criação de volumômetro - Espaço físico - Usa água e é necessário higienizar e trocar a água a cada uso
Perimetria	<ul style="list-style-type: none"> - Simplicidade, pois necessita de apenas uma fita métrica, geralmente sendo diferencial de 2 cm 	<ul style="list-style-type: none"> - Resultados podem mudar de acordo com a tensão que põe na fita - Divergências de interpretação, visto que, nem sempre o aumento da circunferência é líquido
Bioimpedância	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliação precisa do edema tecidual 	<ul style="list-style-type: none"> - Custo elevado de aquisição de equipamentos e manutenção
volumetria indireta	<ul style="list-style-type: none"> - Estimativa do volume do membro - Não necessidade de volumômetro - Facilidade de uso 	<ul style="list-style-type: none"> - Diferentes fórmulas, - Demanda tempo, são necessário planilhas de cálculos

2. JUSTIFICATIVA

Sabe-se da importância do diagnóstico do linfedema secundário ao câncer de mama ser realizado o mais breve possível, visto estar diretamente relacionado ao sucesso do tratamento do linfedema, já que este traz impactos negativos na funcionalidade e qualidade de vida dessas mulheres.

Para mensuração do linfedema, existem vários dispositivos. Apesar da volumetria do membro superior ser considerada padrão ouro na avaliação do linfedema, para sua realização pelo deslocamento de água é necessária aquisição ou desenvolvimento de equipamento. Para o método de volumetria indireta, através de fórmulas, é preciso realizar cálculos individuais ou através de planilha e ainda não é estabelecido a melhor fórmula para o cálculo do volume indireto.

Um dispositivo objetivo que realize o diagnóstico do linfedema poderia melhorar o prognóstico dessa comorbidade. A bioimpedância espectroscópica é um dispositivo que está sendo estudado para avaliação do linfedema, principalmente o precoce. Após busca na literatura pudemos identificar que a BIS não foi realizada, até o momento, em pacientes brasileiras que realizaram tratamento para câncer de mama.

3. OBJETIVOS

- Avaliar a validade da bioimpedância espectroscópica como método de diagnóstico de linfedema em mulheres brasileiras submetidas ao tratamento de câncer de mama através da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) comparando com o padrão ouro (volumetria direta).
- Determinar a prevalência de linfedema nas metodologias objetivas de avaliação de linfedema (volumetria, volumetria indireta, perimetria e BIS) e metodologia subjetiva (sensação de peso no braço, ajuste da manga da camisa e inchaço do braço)
- Analisar a sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e Kappa da volumetria indireta e perimetria.
- Correlacionar a BIS com os principais métodos de diagnóstico de linfedema, ou seja, volumetria direta, indireta, perimetria e com a avaliação subjetiva (sensação de peso no braço, ajuste da manga da camisa e inchaço do braço).
- Analisar novo ponto de corte do L-DEX da BIS na população brasileira através Curva ROC
- Avaliar a associação da BIS com a avaliação subjetiva das pacientes (sensação de peso no braço, ajuste da manga da camisa e inchaço do braço)
- Comparar os métodos de avaliação de linfedema (volumetria, volumetria indireta, perimetria e BIS) com o IMC.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Pesquisa observacional, de diagnóstico, realizada em pacientes submetidas a tratamento cirúrgico para câncer de mama (mastectomia ou tratamento conservador da mama). As participantes foram submetidas a avaliações dos membros superiores por meio de bioimpedância espectroscópica, volumetria e perimetria para diagnóstico de linfedema. A volumetria direta por deslocamento de água foi o método adotado como padrão ouro na avaliação da validade da BIS.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII- Hospital de Câncer de Barretos e encontra-se referenciado sob o número 782/2014 e CAAE 28140214.1.0000.5437 (Anexo A).

Todas as pacientes foram incluídas no estudo somente após aceitação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C).

4.1 Critérios de inclusão

- Pacientes submetidas a tratamento cirúrgico da mama no Hospital de Câncer de Barretos.
- Com idade ≥ 18 anos
- Ter realizado tratamento cirúrgico da axila, isto é, linfadenectomia axilar ou biópsia de linfonodo sentinela (BLS)
- Término da radioterapia em período igual ou superior a 12 meses
- ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 e 1
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

4.2 Critérios de exclusão

- Doença metastática
- Vigência de quimioterapia
- Câncer de mama bilateral
- Câncer de mama no homem
- Linfedema com grandes volumes (circunferência maior que 47,5cm) que impossibilitasse a avaliação da volumetria
- Implantes cardíacos (marcapasso ou desfibrilador)

- Gestação

4.3 Amostra

A amostra foi calculada de acordo com a sensibilidade e especificidade da BIS para a detecção de linfedema, conforme as expressões sugeridas por Buderer⁴⁰ e executadas através da calculadora on-line (disponibilizada em <https://wnarifin.github.io/ssc/sssns.html>, acesso em 02/03/22).

Para o referido cálculo foram considerados os valores de sensibilidade (50,8%) e especificidade (94%) esperada e prevalência de linfedema 21,3%, conforme os valores obtidos na amostra interina. Assumiu-se ainda nível de confiança de 95% para o Intervalo de Confiança com precisão de +/- 2%, obtendo assim uma amostra de 461 participantes (Anexo D).

A amostra foi composta de 462 pacientes selecionadas no ambulatório da Mulher do Hospital de Câncer de Barretos (HCB) - Funda o Pio XII, no período de abril de 2018 a janeiro de 2020.

Afim de diminuir o viés de amostragem, optou-se por realizar a sele o das pacientes em uma propor o de 1 BLS para cada 3 linfadenectomias, pois a propor o de pacientes que apresentam o linfedema   maior entre aqueles submetidos   linfadenectomia, de acordo com Hidding et al. a incidência de linfedema   cerca de 3% nas pacientes que realizaram BLS e 20% nas pacientes submetidas   linfadenectomia axilar¹⁷.

A busca ativa das participantes foi realizada pelas pesquisadoras F.C.B.S.T. e U.B.C.S. no ambulatório da mulher do Hospital do Câncer de Barretos por meio da análise do prontuário das pacientes que se encontravam no ambulatório para consulta médica de rotina (seguimento). As participantes que tinham todos os critérios de inclusão, eram convidadas para participar do estudo, e após aceite e assinatura do TCLE foram encaminhadas ao ambulatório de fisioterapia para realiza o da avalia o do linfedema.

4.4 Instrumentos de avalia o

Todas as avalia es foram realizadas por um único pesquisador (FCBST). Foram realizadas avalia es da bioimpedância espectroscópica, volumetria e perimetria dos

membros superiores. Além das avaliações de linfedema, foram coletados dados sociodemográficos (data de nascimento para cálculo da idade, peso, altura, escolaridade e membro dominante) e dados clínicos (data do início do tratamento, diagnóstico anatomopatológico, tipo de cirurgia mamária, tipo de cirurgia axilar, dados referentes à radioterapia e lado tratado). O peso, em quilogramas (Kg), e a altura, em metros (m) foram medidos para cálculo do índice de massa corporal (IMC) de acordo com a fórmula: $IMC = \text{peso} / (\text{altura} \times \text{altura})^{41}$. A data de nascimento e os dados clínicos foram obtidos do prontuário e a escolaridade e o membro dominante foram relatados pelas participantes de pesquisa.

Os dados foram colocados em ficha padronizada (Anexo B) e posteriormente foram digitados na plataforma RedCap.

4.4.1 Bioimpedância espectroscópica

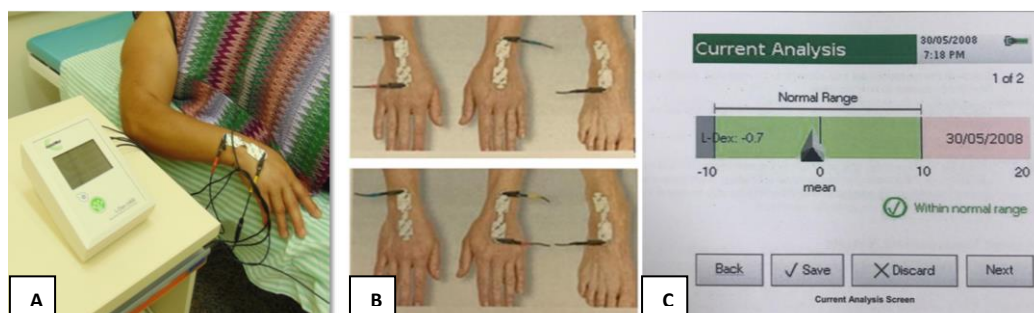


Figura 2- Bioimpedância Espectroscópica. A) Aparelho de Bioimpedância Espectroscópica da marca Impedimed, modelo U400; B) Demonstração do posicionamento dos eletrodos nas mãos e no pé; C) Demonstração da análise da Bioimpedância Espectroscópica com o valor de L-DEX.

A bioimpedância foi realizada pelo equipamento U400 da marca *Impedimed* (Figura 2a), seguindo as orientações do fabricante: no mínimo 12 horas sem realizar atividade física, 2 horas sem ingestão de cafeína e esvaziamento da bexiga antes do exame.

A paciente foi orientada a retirar adereços metálicos, sapatos e posteriormente deitar em decúbito dorsal na maca. Os eletrodos foram posicionados no dorso das mãos e do pé direito (Figura 2b) após a assepsia do local com gazes umedecidas com álcool 70%. Posteriormente, foi realizado a medição da bioimpedância. Foi considerado linfedema o $L\text{-DEX} \geq 10^{42}$ ou $L\text{-DEX} \geq 6,5^{43}$.

4.4.2 Perimetria

A perimetria foi realizada por fita métrica inelástica. A paciente foi posicionada na posição sentada com o membro superior a ser medido em extensão de cotovelo a 0° e flexão de ombro a 90° . A mensuração da circunferência foi realizada por fita métrica e as medidas foram feitas a cada 5cm, iniciando na fossa cubital nos dois braços até o mais próximo possível da linha axilar e do processo estiloide da ulna.

Foi considerado linfedema uma diferença de 2 cm entre a circunferência do membro tratado e o membro não tratado em pelo menos uma das medições⁴⁴.

4.4.3 Volumetria

Para avaliação da volumetria dos membros superiores pelo deslocamento de água foi utilizado equipamento confeccionado pelo Departamento de Engenharia Clínica do HCB, como proposto por Lette (Figura 3).



Figura 3- Volumômetro confeccionado e utilizado no estudo para avaliação do volume do membro superior.

Antes de realizar a volumetria, a paciente foi marcada a cada 5 cm a partir da fossa cubital nos dois braços para que fosse assegurado que os dois membros fossem submersos no mesmo nível. Com a paciente posicionada ao lado do equipamento, foi solicitado para colocar o braço em baixa velocidade até a última marcação feita em seu braço, o mesmo procedimento foi realizado no outro membro. O deslocamento de água em cada braço foi registrado por um recipiente de Becker milimetrado.

Considerou-se linfedema uma diferença de volume entre o membro tratado e o membro contralateral $\geq 200\text{ml}$ ^{42, 45}. A volumetria pelo deslocamento de água também denominada de volumetria direita foi considerada padrão ouro de avaliação de linfedema.

4.4.4 Volumetria indireta

Para avaliação da volumetria indireta utilizou-se a fórmula do frustrum cilíndrico $V^{FC} = h(C_1^2 + C_1C_2 + C_2^2)/12\pi$. Essa fórmula utiliza as circunferências dos dois pontos a ser mensurado (C_1 e C_2) e a distância (h) entre esses dois pontos para estimar o volume do

segmento. No presente estudo as medidas das circunferências foram realizadas a cada 5 cm, sendo as mesmas para a perimetria. O volume do membro é a soma do volume de cada segmento.

Para facilitar o cálculo da volumetria indireta, foi criado um site que permite o cálculo do volume indireto através da fórmula do frustrum cilíndrico e a diferença entre o volume do membro tratado e o membro contralateral, sem necessidade de ficar fazendo cálculos ou criando planilhas. Além disso, esse site permite registro de outros dados como: nome, idade, sexo, peso, altura e comparação entre diferentes momentos de avaliação (Figura 4).

O site de cálculo da volumetria indireta foi construído com a fórmula do frustrum cilíndrico, visto que ela se mostrou superior à fórmula do frustrum elíptico. A distância entre os dois pontos foi de 5 cm e não foi considerado o volume das mãos, pois considerando a diferença do volume indireto do membro total (com a mão) e do volume indireto do membro sem a mão ambos apresentaram excelente correlação com a volumetria direta do membro total. Assim, optou-se por utilizar o volume do membro sem a mão pela facilidade na prática clínica, conforme estudo realizado por nosso grupo de pesquisa, apresentado no XXIII Congresso Brasileiro de Mastologia (Anexo E).

No site, foram digitados os valores das circunferências, o lado dominante e o lado tratado para ser realizado o cálculo do volume indireto (Figura 4).

Linfedema foi caracterizado por uma diferença de 200ml ou 10%^{42, 45}, ou 100ml⁴⁶, este último ponto de corte é uma proposta do nosso grupo de estudo baseado nos resultados de uma população de 300 mulheres, que realizaram tratamento para câncer de mama, durante o desenvolvimento do site.

Esquerdo		Direito	Total
0	25 cm	0	0.00
38.5	20 cm	38	0.50
36	15 cm	34	2.00
34	10 cm	32.5	1.50
31	05 cm	28.5	2.50
26	COTOVELO	24.5	1.50
26	05 cm	24	2.00
24.4	10 cm	23	1.40
21	15 cm	19.5	1.50
18.5	20 cm	17.5	1.00
0	25 cm	0	0.00

Figura 4- Site elaborado e utilizado para cálculo indireto da volumetria a partir da fórmula do frustrum cilíndrico.

4.4.5 Avaliação subjetiva

Com o intuito de realizar uma avaliação de linfedema subjetiva pela paciente, foram realizadas três perguntas do questionário BCTOS (*Breast Cancer Treatment Outcome Scale*) que são referentes ao domínio de linfedema. O BCTOS é um questionário que avalia os resultados funcionais e cosméticos após tratamento conservador de câncer de mama e foi traduzido, adaptado transculturalmente e validado para o Brasil^{47, 48}.

As perguntas eram sobre a sensação de peso no braço, o inchaço do braço e o ajuste na manga da camisa. As pacientes comparavam o lado tratado com o lado contralateral e respondiam se não sentiam diferença, sentiam leve, moderada ou grande diferença.

Foi considerado linfedema qualquer sensação de diferença, seja leve, moderada ou grande diferença.

4.5 Análise Estatística

A população do estudo foi caracterizada mediante as estatísticas descritivas considerando a média, desvio padrão, mínimo e máximo para as variáveis quantitativas e frequências para as variáveis qualitativas.

Para avaliar a associação das variáveis sociodemográficas e dos dados clínicos com o linfedema avaliado pela volumetria direta utilizou-se o teste qui-quadrado de *Pearson* e para as variáveis que apresentaram $p < 0,1$ foi feita análise de regressão logística multivariada, com teste qui-quadrado de *Wald* considerando o valor $p < 0,05$, odds ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Para avaliar a validade da BIS e de outros métodos de avaliação do linfedema (volumetria indireta e perimetria), foram calculados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP), o valor preditivo negativo (VPN) e Kappa através da comparação com a volumetria direta (padrão ouro). Visando avaliação de teste diagnóstico, o Kappa foi discriminado em ausência de concordância (≤ 0), nenhuma a leve concordância (0.01-0.20), concordância razoável (0.21-0.40), concordância moderada (0.41-0.60), concordância substancial (0.61-0.80) e concordância quase perfeita (0.81-1.00)⁴⁹.

Foi feita a representação da curva ROC e traçado o ponto de corte com maior valor de sensibilidade e especificidade.

Para verificação da normalidade foi utilizado o teste *Kolmogorov-Smirnov*. A presente amostra não apresentou distribuição normal.

Para análise da correlação bi-variada entre a BIS e a volumetria direta foi realizado o teste não paramétrico de coeficiente de correlação de *Spearman* e o coeficiente de correlação intraclasse (CCI). O coeficiente de correlação de *Spearman* varia de -1 a 1, sendo 0 nenhuma correlação, 0.1 a 0.2 ou -0.1 a -0.2 correlação pobre, 0.3 a 0.5 ou -0.3 a -0.5 correlação razoável, 0.6 a 0.7 ou -0.6 a -0.7 correlação moderada, 0.8 a 0.9 ou -0.8 a -0.9 correlação muito forte e 1 ou -1 correlação perfeita⁵⁰. O CCI menor que 0,5 é indicativo de correlação pobre, 0.5- 0.75 correlação moderada, 0.75 - 0.90 correlação boa e maior que 0.90 correlação excelente⁵¹.

A comparação da *area under curve* (AUC) dos métodos de avaliação do linfedema foi feita comparando os intervalos de confiança. Se os intervalos não se interceptarem

é por que há diferença significativa entre as curvas. $AUC=1$, sensibilidade e especificidade perfeita, indicando discriminação perfeita⁵²; $AUC= 0,5$, sensibilidade e especificidade fraca, equivalente ao acaso.

O teste qui-quadrado de *Pearson* foi utilizado para avaliar a associação da BIS com as avaliações subjetivas; e a associação do IMC com a volumetria direta, volumetria indireta, perimetria e BIS.

Foi utilizado o software SPSS versão 25 e para comparação entre as curvas foi utilizado o software Stata 14.0. O nível de significância considerado foi de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 Características sociodemográficas e clínicas

A população deste estudo foi composta por 462 mulheres. A média de idade das participantes foi de 57 anos ($DP\pm 9$; mínimo 25, máximo 87). Mais de um terço tinham escolaridade com o primeiro grau incompleto (38,5%), eram obesas com o $IMC\geq 30$ (33,4%) e a maioria eram destros (95,9%). Metade tiveram o câncer de mama no lado direito, como mostram os dados da tabela 2.

Em relação às características do câncer de mama e seu tratamento 395 (89,6%) participantes tiveram carcinoma ductal invasivo, 376 (81,4%) foram submetidas à quadrantectomia, 267 (57,8%) realizaram linfadenectomia axilar, e 88 (19%) submetidas à biópsia de linfonodo sentinela que evoluíram para linfadenectomia, totalizando 355 linfadenectomias (76,8%). A maioria das pacientes não realizaram radioterapia na fossa supra clavicular, como mostram os dados na tabela 2.

Três participantes não realizaram a volumetria direta porque tinham ferimentos no membro superior. Uma paciente tinha bolhas de queimadura e duas tinham cortes. Por este motivo três participantes não foram incluídas na avaliação da associação das variáveis clínicas e sociodemográficas com o linfedema. Houve associação estatisticamente significativa entre linfedema e as variáveis clínicas IMC, cirurgia axilar e radioterapia supraclavicular, conforme tabela 2.

Foi realizada análise multivariada com as variáveis IMC e cirurgia nas axilas, a radioterapia na fossa supraclavicular aumentou a chance de linfedema, mas sem significância estatística por isso não esteve presente nesta equação. Na classificação do IMC em baixo peso, normal, sobrepeso e obesidade não houve significância, porém, quando classificados em obesos e não obesos, pacientes obesos apresentaram risco 2,32 vezes maior em desenvolver linfedema. Em relação à cirurgia nas axilas, realizar linfadenectomia aumentou em 7,77 vezes a chance de ter linfedema, conforme dados apresentados na tabela 3.

Tabela 2- Frequência absoluta e relativa dos casos de acordo com a escolaridade, IMC, membro de risco, membro dominante, histologia, cirurgia na mama, cirurgia axilar, radioterapia boost e radioterapia supraclavicular das pacientes e a associação dessas frequências com a presença de linfedema de acordo com a volumetria direta (Hospital do Câncer de Barretos-SP, abril de 2018 a janeiro de 2020).

		N	%	Linfedema ^a		p-valor
				Positivo N (%)	Negativo N (%)	
Escolaridade (n=462)	Analfabeto	13	2.8	2 (18.2)	9 (81.8)	0.456
	Primeiro grau incompleto	178	38.5	28 (22.8)	95 (77.2)	
	Primeiro grau completo	80	17.3	28 (23.1)	93 (76.9)	
	Segundo grau	114	24.7	11 (13.3)	72 (86.7)	
	Ensino superior	77	16.7	24 (19.8)	97 (80.2)	
IMC (n=461)	Baixo peso (<18.5)	6	1.3	0 (0)	6 (100)	0.001
	Normal (18.5-24.9)	125	27.1	14 (11.25)	111 (88.8)	
	Sobrepeso (25-29.9)	176	38.2	32 (18.4)	142 (81.6)	
	Obeso (≥30)	154	33.4	47 (30.7)	106 (69.3)	
Membro de risco (n=462)	Direito	231	50	54 (23.5)	176 (76.5)	0.104
	Esquerdo	231	50	39 (17)	190 (83)	
Membro dominante (n=462)	Direito	443	95.9	87 (19.7)	354 (80.3)	0.225
	Esquerdo	18	3.9	6 (33.3)	12 (66.7)	
	Ambidestra	1	0.2	0 (0)	0 (0)	
Tipo de cirurgia axilar (n=462)	BLS	107	23.2	4 (3.8)	102 (96.2)	<0.001 ^b
	BLS + linfadenectomia	88	19	20 (22.7)	68 (77.3)	
	Linfadenectomia	267	57.8	69 (26)	196 (74)	

Continua na próxima página...

Tabela 2 (continuação)- Frequência absoluta e relativa dos casos de acordo com a escolaridade, IMC, membro de risco, membro dominante, histologia, cirurgia na mama, cirurgia axilar, radioterapia boost e radioterapia supraclavicular das pacientes e a associação dessas frequências com a presença de linfedema de acordo com a volumetria direta (Hospital do Câncer de Barretos-SP, Abril de 2018 a Janeiro de 2020).

		N	%	Linfedema ^a		
				Positivo N (%)	Negativo N (%)	
Histologia (n=441)	Carcinoma ductal in situ	25	5.7	4 (16)	21 (84)	0.444
	Carcinoma ductal invasivo	395	89.6	77 (19.6)	315 (80.4)	
	Carcinoma lobular invasivo	17	3.9	4 (23.5)	13 (76.5)	
	Outros	4	0.8	2 (50)	2 (50)	
Tipo de cirurgia na mama (n=462)	Quadrantectomia	376	81.4	73 (19.6)	300 (80.4)	0.520
	Mastectomia radical ou modificada	62	13.4	14 (22.6)	48 (77.4)	
	Mastectomia poupadora de pele ou mamilo	11	2.4	3 (27.3)	8 (72.7)	
	Mastectomia simples	9	1.9	1 (11.1)	8 (88.9)	
	Outros	4	0.9	2 (50)	2 (50)	
Radioterapia boost (n=460)	Ausente	312	67.8	25 (16.9)	123 (83.1)	0.217
	Presente	148	32.2	68 (22)	241 (78)	
Radioterapia supraclavicular (n= 460)	Ausente	173	37.6	48 (16.8)	237 (83.2)	0.022
	Presente	287	62.4	45 (26.2)	127 (73.8)	

IMC= Índice de massa corpórea; BLS= Biópsia do linfonodo sentinela;

a. Três pacientes não foram incluídas nesta análise porque não realizaram a volumetria devido lesão no braço; b. Para esta análise foram agrupados BLS+ linfadenectomia com linfadenectomia .

Tabela 3 -Análise multivariada do tipo de cirurgia axilar e IMC.

		OR	IC (95%)		p-valor
Cirurgia axilar	BLS	ref	ref	ref	ref
	BLS+ linfadenectomia ou linfadenectomia somente	7.77	2.77	21.81	<0.001
IMC	Não obeso	ref	ref	ref	ref
	Obeso	2.32	1.44	3.74	<0.001
	Constante	0.031			

OR= Odds ratio; IC= Intervalo de confiança; IMC= Índice de massa corpórea; BLS= Biópsia do linfonodo sentinela: ref= referência.

5.2 Avaliação do linfedema

Considerando as ferramentas objetivas de avaliação do linfedema, volumetria direta, volumetria indireta, perimetria e BIS, o linfedema esteve presente em 93 (20,1%), 131 (28,4%), 141 (30,5%) e 59 (12,8%) das mulheres, respectivamente, conforme demonstrado na tabela 4.

Nas avaliações subjetivas do linfedema descritas pelas participantes, e que foram graduadas as diferenças de leve a grande, das 462 mulheres 196 (42,4%) sentiam diferença no peso do braço, 167 (36,1%) sentiam diferença no ajuste da manga da camisa e 163 (35,3) sentiam diferença no inchaço do braço.

Tabela 4- Frequência relativa e absoluta de pacientes com linfedema avaliadas de forma objetiva pela volumetria direta, volumetria indireta, BIS e perimetria, e subjetiva pela sensação de peso no braço, ajuste da manga da camisa, inchaço no braço. (Hospital do Câncer de Barretos-SP, abril de 2018 a janeiro de 2020).

		Número	Percentual (%)
Volumetria Direta	≥200ml	93	20.1
	<200ml	366	79.2
	Ignorado	3	0.7
Volumetria Indireta	≥200ml	76	16.5
	<200ml	386	83.5
	≥100ml	131	28.4
	<100ml	331	71.4
	≥10%	66	14.3
	<10%	396	85.7
Perimetria	≥2 cm	141	30.5
	<2 cm	321	69.5
BIS	≥10	59	12.8
	<10	403	87.2
	≥6.5	96	20.8
	<6.5	366	79.2
Peso no braço	Nenhuma diferença	266	57.6
	Leve Diferença	105	22.7
	Moderada diferença	61	13.2
	Grande diferença	30	6.5
Ajuste da manga da camisa	Nenhuma diferença	295	63.9
	Leve Diferença	102	22.1
	Moderada diferença	39	8.4
	Grande diferença	26	5.6
Inchaço do braço	Nenhuma diferença	299	64.7
	Leve Diferença	93	20.1
	Moderada diferença	47	10.2
	Grande diferença	23	5

BIS= Bioimpedância Espectroscópica;

5.3 Bioimpedância Espectroscópica como método de avaliação de linfedema

Ao compararmos as pacientes com linfedema diagnosticadas pela volumetria direta com as diagnosticadas pela BIS com $L\text{-DEX} \geq 10$, a BIS não diagnosticou linfedema em 52 das 93 pacientes com diferença $\geq 200\text{ml}$ na volumetria dos membros superiores, mostrando uma concordância moderada com valor de $Kappa = 0,459$ (Tabelas 5 e 7).

Entretanto, quando comparamos as pacientes com linfedema diagnosticadas pela volumetria direta com as diagnosticadas pela BIS com $L\text{-DEX} \geq 6,5$, 40 das 93 pacientes com linfedema tinham $L\text{-DEX} < 6,5$, mostrando uma concordância moderada com valor de $Kappa = 0,452$ (Tabelas 6 e 7).

Considerando o $L\text{-Dex} \geq 10$ a sensibilidade da BIS foi de 44,1% e a especificidade 95,4%, e ao adotarmos o $L\text{-Dex} \geq 6,5$ a sensibilidade da BIS foi de 57% e a especificidade 88,5%. Houve um discreto aumento na sensibilidade, no entanto, ocorreu diminuição da especificidade e discreta diminuição do valor de $Kappa$ como demonstrado na tabela 7.

5.4 Correlação e Concordância da BIS e a volumetria.

Na avaliação da relação entre a BIS e a volumetria houve uma correlação baixa com o coeficiente de correlação de *Spearman* = 0,232. O mesmo ocorreu no gráfico de dispersão (Figura 4) em que observa-se que não há tendência de linearidade.

Ao avaliarmos a concordância entre a BIS e a volumetria, observamos um bom coeficiente de correlação intraclasse com o valor de $\alpha\text{-Cronbach}$ de 0,703 (IC95% = 0,643- 0,753).

Tabela 5- Tabela de contingência com número e porcentagem de pacientes diagnosticadas com linfedema usando a BIS e L-DEX \geq 10

Volumetria			
	<200ml	\geq200ml	TOTAL
BIS			
L-DEX<10	349 (76%)	52 (11.4%)	401 (87.4%)
L-DEX\geq10	17 (3.7%)	41 (8.9%)	58 (12.6%)
TOTAL	366 (79.7%)	93 (20.3%)	459 (100%)

BIS= Bioimpedância Espectroscópica.

Tabela 6- Tabela de contingência com número e porcentagem de pacientes diagnosticadas com linfedema usando a BIS e L-DEX \geq 6.5

Volumetria			
	<200ml	\geq200ml	TOTAL
BIS			
L-DEX<6.5	324 (70.6%)	40 (8.7%)	364 (79.3%)
L-DEX\geq6.5	42 (9.2%)	53 (11.5%)	95 (20.7%)
TOTAL	366 (79.7%)	93 (20.3%)	459 (100%)

BIS= Bioimpedância Espectroscópica.

5.5 Curva ROC e ponto de corte

Ao realizar a curva ROC entre a BIS e a diferença da volumetria, obteve-se uma *area under curve* boa (AUC=0,75).

Foi realizado a representação da curva ROC (Figura 2) para determinação de um possível ponto de corte. Com o ponto de corte de $L\text{-DEX} \geq 1,35$ tem-se uma sensibilidade de 74,2% e especificidade de 66,9%, porém um valor de $Kappa=0,298$. Com o ponto de corte de $L\text{-DEX} \geq 7,35$ tem-se uma sensibilidade de 57%, especificidade de 90,7% e valor de $Kappa= 0,489$ (tabela 7).

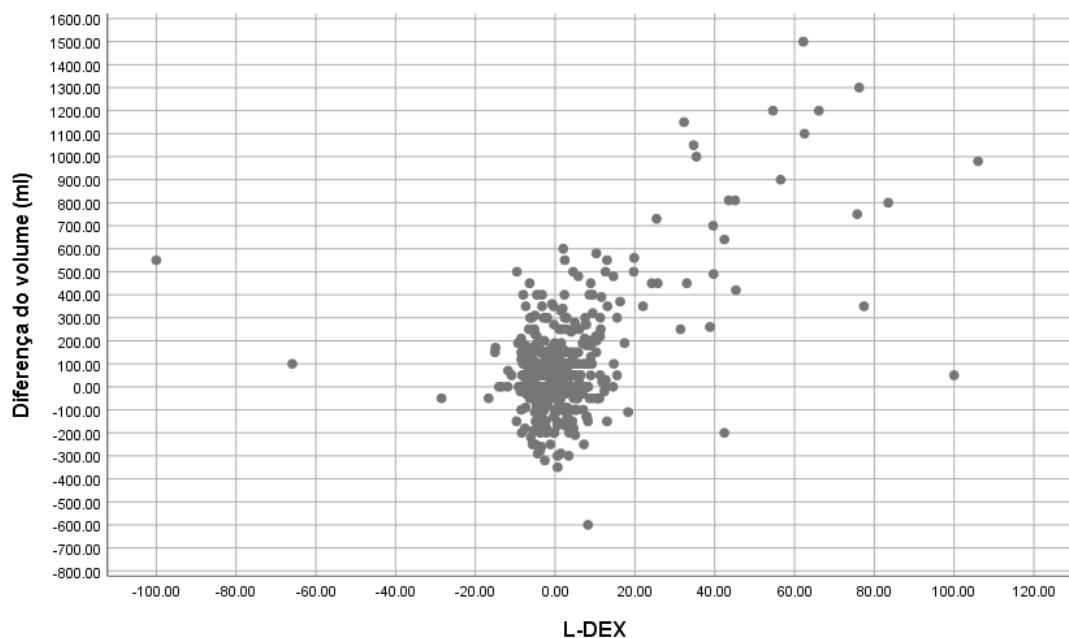


Figura 5. Gráfico de Dispersão. Relação entre a diferença do volume dos membros superiores (ml) com o $L\text{-DEX} \geq 10$.

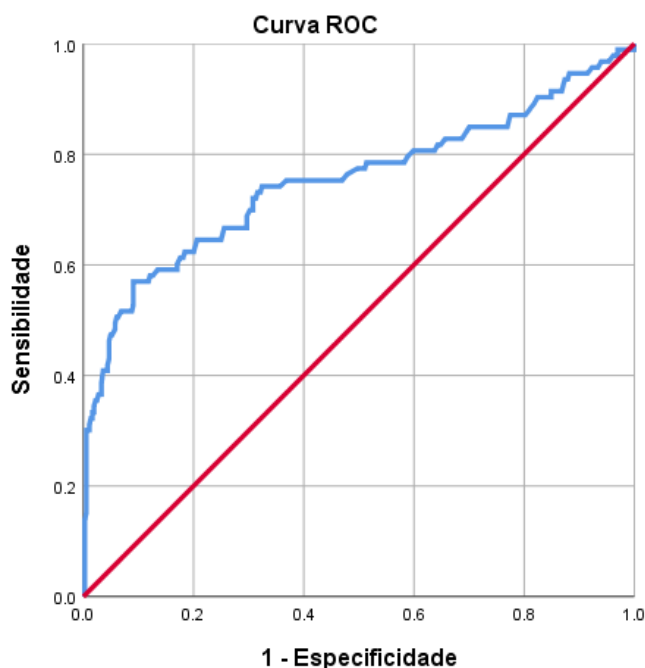


Figura 6. Curva ROC.

5.6 Comparação dos diferentes métodos de avaliação de linfedema

Comparando os valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e Kappa dos diferentes métodos de avaliação objetiva para o linfedema de membro superior, a BIS, com $L\text{-DEX} \geq 10$ ou $L\text{-DEX} \geq 6,5$, foi o método com menor sensibilidade e Kappa e a volumetria indireta apresentou uma concordância substancial com a volumetria direta, como demonstrado na tabela 7.

Na tabela 8, foram apresentados os valores da *area under curve* (AUC) da BIS, volumetria indireta e perimetria e realizado a comparação dessas curvas através dos seus intervalos de confiança, mostrando que há diferença entre as curvas e essa diferença é estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Na comparação da concordância entre a BIS e os diferentes métodos de avaliação objetiva do linfedema, além da volumetria direta a volumetria indireta com diferença de 200 ml ou 10% também apresentou concordância moderada com a BIS seja nos pontos de cortes de $L\text{-DEX} \geq 10$, $L\text{-DEX} \geq 7,35$ ou $L\text{-DEX} \geq 6,5$, como demonstrado na tabela 9.

Tabela 7- Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN), coeficiente de Kappa e intervalo de confiança (IC) da avaliação de linfedema pela BIS, volumetria indireta e perimetria.

	BIS				Volumetria indireta			Perimetria
	L-DEX \geq 10	L-DEX \geq 7.35	L-DEX \geq 6,5	L-DEX \geq 1.35	Vol \geq 200ml	Vol \geq 100ml	Dif. vol \geq 10%	
Sensibilidade (%)	44.1	57	57	74.2	65.6	84.9	58.1	84.9
Especificidade (%)	95.4	90.7	88.5	66.9	96.3	86.1	97	83.1
VPP (%)	70.7	60.95	55.8	36.35	81.3	60.8	83.1	57.7
VPN (%)	87	89.2	89	91	91.7	95.7	90.1	95.7
Kappa	0.459	0.489	0.452	0.296	0.666	0.618	0.620	0.587
IC 95%	0.35- 0.56	0.39-0.59	0.35- 0.55	0.21-0.39	0.58-0.75	0.54- 0.70	0.53- 0.71	0.50- 0.67

VPP= valor preditivo positivo; VPN= valor preditivo negativo; IC= Intervalo de confiança

Tabela 8- Valores das *Area under curve (AUC)* e comparação dos intervalos de confiança (IC).

		AUC	IC (95%)	p-valor
BIS	Variável contínua	0,724	0,654-0,794	
	L-DEX\geq10	0,688	0,637-0,739	
	L-DEX\geq6,5	0,718	0,664- 0,771	
	L-DEX\geq1,35	0,681	0,629-0,734	
	L-DEX\geq7,35	0,715	0,662-0,768	<0,001
Volumetria	Vol\geq200ml	0,792	0,742- 0,842	
indireta	Vol\geq100ml	0,850	0,809- 0,892	
	Dif. vol\geq10%	0,765	0,715- 0,817	
Perimetria	\geq2 cm	0,904	0,871- 0,937	

5.7 Avaliação subjetiva do linfedema e a BIS

Na tabela 10, foram demonstrados os dados da associação entre a avaliação subjetiva de linfedema e a avaliação feita pela BIS. Foi observado associação estatisticamente significativa tanto na BIS com L-DEX \geq 10, L-DEX \geq 6,5 ou L-DEX \geq 7,35 com a queixa de peso no braço, ajuste da manga da camisa e inchaço do braço. O L-DEX \geq 1,35 esteve associado apenas à queixa de inchaço do braço.

A porcentagem de pacientes com L-DEX \geq 10, L-DEX \geq 6,5 ou L-DEX \geq 7,35 foi maior e estatisticamente significativa entre pacientes com grande diferença na sensação de peso no braço (26,7%, 36,7% e 36,7%) , moderada diferença no ajuste da manga da camisa (25,6%, 35,9% e 33,3%) e grande diferença no inchaço do braço (34,8%, 52,2% e 52,2).

Na BIS com L-DEX \geq 1,35 a frequência foi maior e estatisticamente significativa, apenas entre os pacientes que relataram grande diferença no inchaço do braço (69,6%).

Tabela 9- Coeficientes de Kappa (IC95%) dos diferentes pontos de corte da BIS em relação aos diferentes métodos de avaliação direta do linfedema.

		BIS			
		L-DEX \geq 1,35	L-DEX \geq 7,35	L-DEX \geq 10	L-DEX \geq 6,5
Volumetria	\geq200ml	0,296 (0,2147- 0,3909)	0,489 (0,3885- 0,5891)	0,459 (0,3528- 0,5648)	0,452 (0,351- 0,552)
Volumetria	\geq100ml	0,261 (0,1735- 0,3477)	0,367 (0,2721- 0,4623)	0,336 (0,242- 0,4292)	0,357 (0,2614- 0,452)
indireta	\geq200ml	0,260 (0,1828- 0,338)	0,496 (0,3933- 0,5997)	0,541 (0,433-0,650)	0,459 (0,356- 0,5614)
	\geq10%	0,244 (0,1694- 0,319)	0,488 (0,3823- 0,5933)	0,547 (0,4346-0,6592)	0,450 (0,3458- 0,5544)
Perimetria	\geq2 cm	0,241 (0,1534- 0,3296)	0,343 (0,2489- 0,4365)	0,326 (0,2351- 0,4171)	0,332 (0,2378- 0,4262)

Tabela 10- Frequência relativa e absoluta de pacientes na avaliação subjetiva de queixa de peso no braço, ajuste da manga da camisa, inchaço do braço e associação das avaliações subjetivas com a BIS e os pontos de corte de L-DEX \geq 10 e L-DEX \geq 6,5 (Hospital do Câncer de Barretos-SP, abril de 2018 a janeiro de 2020).

Sensação de diferença	BIS		p- valor	BIS		p- valor	BIS		p- valor	BIS		p- valor
	<10	\geq 10		<6,5	\geq 6,5		<1,35	\geq 1,35		<7,35	\geq 7,35	
No peso do braço												
Nenhuma	244 (91,7)	22(8,3)	0,003*	228 (85,7)	38 (14,3)	<0,001*	165 (62)	101 (38)	0,328	233 (87,6)	33 (12,4)	<0,001*
Leve	85 (81)	20 (19)		71 (67,6)	34 (32,4)		56 (53,3)	49 (46,7)		73 (69,5)	32 (30,5)	
Moderada	52 (85,2)	9 (14,8)		48(78,7)	13 (21,3)		35 (57,4)	26 (42,6)		49 (80,3)	12 (19,7)	
Grande	22 (73,3)	8 (26,7)		19 (63,3)	11 (36,7)		15 (50)	15 (50)		19 (63,3)	11 (36,7)	
No ajuste da manga da camisa												
Nenhuma	272 (92,2)	23 (7,8)	<0,001*	250 (84,7)	45 (15,3)	0,001*	179 (60,7)	116 (39,3)	0,625	255 (86,4)	40 (13,6)	0,001*
Leve	82 (80,4)	20 (19,6)		72 (70,6)	30 (29,4)		58 (56,9)	44 (43,1)		74 (72,5)	28 (27,5)	
Moderada	29 (74,4)	10 (25,6)		25 (64,1)	14 (35,9)		20 (51,3)	19 (48,7)		26 (66,7)	13 (33,3)	
Grande	20 (76,9)	6 (23,1)		19 (73,1)	7 (26,9)		14 (53,2)	12 (46,2)		19 (73,1)	7 (26,9)	
No inchaço do braço												
Nenhuma	281 (94)	18 (6)	<0,001*	262 (87,6)	37 (12,4)	<0,001*	197 (65,9)	102(34,1)	<0,001*	267 (89,3)	32 (10,7)	<0,001*
Leve	71 (76,3)	22 (23,7)		60 (64,5)	33 (35,5)		42 (45,2)	51 (54,8)		63 (67,7)	30 (32,3)	
Moderada	36 (76,6)	11 (23,4)		33 (70,2)	14 (29,8)		25 (53,2)	22 (46,8)		33 (70,2)	14 (29,8)	
Grande	15 (65,2)	8 (34,8)		11 (47,8)	12 (52,2)		7 (30,4)	16 (69,6)		11 (47,8)	12 (52,2)	

BIS= Bioimpedância espectroscópica

5.8 Comparação dos diferentes métodos de avaliação de linfedema com o IMC

O IMC é um fator de risco para o linfedema. A tabela 11 demonstra a comparação do IMC estratificados em baixo peso, peso normal, sobrepeso e obeso, com a BIS, a volumetria direta, a volumetria indireta e a perimetria. A frequência de linfedema foi maior e estatisticamente significativa nos obesos com as metodologias de volumetria direta (30,7%), indireta (39%) e perimetria (42,2%) e não houve diferença estatisticamente significativa na BIS em qualquer ponto de corte.

A BIS não esteve associada significativamente com o IMC mesmo quando estratificado em não obeso e obeso (Tabela 12).

Tabela 11- Comparação entre o IMC estratificado em baixo peso, peso normal, sobrepeso e obeso e o linfedema de acordo com a volumetria direta, volumetria indireta, perimetria, BIS com L-DEX \geq 10 e BIS com L-DEX \geq 6,5.

	IMC				p-valor
	Baixo peso (%)	Peso Normal (%)	Sobrepeso (%)	Obeso (%)	
Volumetria direta					
Linfedema	0 (0)	14 (11,2)	32 (18,4)	47 (30,7)	<0,001*
Sem linfedema	6 (100)	111 (88,8)	142 (81,6)	106 (69,3)	
Perimetria					
Linfedema	0 (0)	25 (20)	52 (29,5)	65 (42,2)	<0,001*
Sem linfedema	6 (100)	100 (80)	124 (70,5)	89 (57,8)	
BIS\geq10					
Linfedema	1 (16,7)	17 (13,6)	19 (10,8)	22 (14,3)	0,779
Sem linfedema	5 (83,3)	108 (86,4)	157 (89,2)	132 (85,7)	
BIS\geq6,5					
Linfedema	2 (33,3)	27 (21,6)	33 (18,8)	34 (22,1)	0,748
Sem linfedema	4 (66,7)	98 (78,4)	143 (81,2)	120 (77,9)	
BIS\geq1,35					
Linfedema	2 (33,3)	56 (44,8)	66 (37,5)	67 (43,5)	0,544
Sem linfedema	4 (66,7)	69 (55,2)	110 (62,5)	87 (56,5)	
BIS\geq7,35					
Linfedema	2 (33,3)	24 (19,2)	30 (17)	32 (20,8)	0,671
Sem linfedema	4 (66,7)	101 (80,8)	146 (83)	122 (79,2)	
Volumetria indireta					
Linfedema	0 (0)	20 (16)	51 (29)	60 (39)	<0,001*
Sem linfedema	6 (100)	105 (84)	125 (71)	94 (61)	

BIS= Bioimpedância Espectroscópica; IMC= índice de massa corporal; \geq =maior ou igual; <menor, %=porcentagem.

Tabela 12- Comparação entre o IMC estratificado em obeso e não obeso e o linfedema de acordo com a volumetria direta, volumetria indireta, perimetria, BIS com L-DEX \geq 10 e BIS com L-DEX \geq 6,5.

	IMC		p-valor
	Não obeso (%)	Obeso (%)	
Volumetria			
Linfedema	46 (15,1)	47 (30,7)	<0,001*
Sem linfedema	259 (84,9)	106 (69,3)	
Perimetria			
Linfedema	77 (25,1)	65 (42,2)	<0,001*
Sem linfedema	230 (74,9)	89 (57,8)	
BIS\geq10			
Linfedema	37 (12,1)	22 (14,3)	0,458
Sem linfedema	2670 (87,9)	132 (85,7)	
BIS\geq6,5			
Linfedema	62 (20,2)	34 (22,1)	0,220
Sem linfedema	245 (79,8)	120(77,9)	
BIS\geq1,35			
Linfedema	124 (40,4)	67 (43,5)	0,522
Sem linfedema	183 (59,6)	87 (56,5)	
BIS\geq7,35			
Linfedema	56 (18,2)	32 (20,8)	0,513
Sem linfedema	251 (81,8)	122 (79,2)	
Volumetria indireta			
Linfedema	71 (23,1)	60 (39)	<0,01*
Sem linfedema	236 (76,9)	94 (61)	

BIS= Bioimpedância Espectroscópica; IMC= índice de massa corporal;

6 DISCUSSÃO

O linfedema é o acúmulo ou aumento da produção de líquido no espaço extracelular. O linfedema secundário ao câncer de mama desenvolve-se, principalmente, pela interrupção do sistema linfático após dissecação dos linfonodos ou radioterapia na cadeia de drenagem da linfa^{17, 37}. Acarreta prejuízos funcionais e emocionais como ansiedade e depressão para as mulheres⁵³⁻⁵⁵, além disso, seu tratamento tem elevado custo para o sistema de saúde.

A BIS tem surgido na literatura como uma ferramenta objetiva e quantitativa no diagnóstico do linfedema secundário ao câncer de mama, visto que avalia a presença de líquido extracelular através da impedância ao fluxo da corrente elétrica e mensura a razão entre o líquido total e o líquido extracelular no membro afetado^{17, 56}. É um método menos invasivo, objetivo, tem menor custo quando comparado ao preço do tratamento do linfedema com a terapia complexa descongestiva⁵⁷ e rápido com tempo médio de dois minutos para sua realização¹⁷.

Para determinar a validade de um teste ou dispositivo diagnóstico compara-se os resultados com um padrão, considerado “padrão-ouro”. Utilizamos a volumetria direta com mensuração do volume através do deslocamento de água como padrão-ouro para avaliação do linfedema em nosso estudo conforme recomendado na literatura¹⁷. Linfocintilografia também é considerada padrão ouro e acurada porém não está disponível para *screening* na rotina devido logística e custos⁵⁵.

Considerando o ponto de corte do L-DEX \geq 10 a sensibilidade da BIS foi de 44,1% e especificidade de 95,4%, o VPP foi de 70,7% e o VPN foi de 87%. Spitz et al. também avaliaram a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN do escore L-DEX para mensurar linfedema em 395 mulheres com risco para linfedema secundário ao câncer de mama e encontraram valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de 7,5%, 98,5%, 71,4% e 67,5%, respectivamente⁴³. Os valores de sensibilidade e VPN foram mais baixos que no nosso estudo, todavia os valores de especificidade e VPP foram próximos aos valores do nosso estudo.

Alguns estudos que também avaliaram a sensibilidade e especificidade da BIS encontraram valores de sensibilidade maiores que 60%. No estudo de Fu e et al. a sensibilidade foi de 66% e especificidade foi de 95%³⁷. No entanto, a sensibilidade e a

especificidade foram avaliadas por meio da capacidade de discriminação entre o grupo com linfedema (n=42) com o grupo de risco para linfedema (n=150) através da hipótese de que mulheres com câncer de mama não tinham L-DEX > 10 e mulheres com linfedema tinham L-DEX > 10. Não compararam com metodologia padrão-ouro. Qin e et al. comparou a BIS (L-DEX > 10) com a linfografia de indocianina verde (ICG), em 62 participantes com linfedema primário ou secundário de MMSS ou MMII de ambos os sexos. Destes 54 (83,9%) tinham linfedema secundário e das 54 participantes, 35 (67%) tinham linfedema secundário ao câncer de mama. A sensibilidade foi de 64% e a especificidade de 100%⁵⁸. A especificidade foi de 100% porque apenas 4 pacientes tinham linfografia ICG negativa e que também foram negativos na BIS. Não calcularam os VPP e VPN pois tiveram uma grande variação da prevalência devido a variação da etiologia das doenças.

Barrio e et al. avaliaram o L-DEX como ferramenta de diagnóstico, pela sensibilidade do método e assim como nosso estudo utilizou a BIS U400 da *ImpediMed* e a volumetria direta por deslocamento de água como padrão-ouro. A sensibilidade foi de 92%⁵⁹. A sensibilidade foi alta, pois apenas 13 das 186 participantes tinham linfedema e a BIS diagnosticou 12 delas.

Ao considerarmos o ponto de corte de L-DEX $\geq 6,5$ houve um aumento da sensibilidade para 57% e VPN para 89%, mas teve uma diminuição no valor da especificidade para 88,5% e VPP para 55,8%. Semelhante ao nosso estudo Spitz e et al. tiveram aumento da sensibilidade e VPN para 55,6% e 69,6% e diminuição da especificidade e VPP para 90,8% e 55,6%⁴³.

Curva ROC e um possível ponto de corte foi traçado na nossa população de estudo. Buscando um ponto de corte que maximize a sensibilidade e especificidade o L-DEX $\geq 1,35$ teve uma sensibilidade de 74,2% e especificidade de 66,9%. Entretanto, um VPP de 36,35% mostrando uma baixa proporção de doentes entre os que tinham L-DEX $\geq 1,35$ e isso poderia trazer uma superestimação dos casos de linfedema gerando um impacto negativo na vida dessas mulheres já que é a complicação mais temida após tratamento de câncer de mama⁵⁴. O L-DEX $\geq 7,35$ teve valor de sensibilidade e VPN iguais ao L-DEX $\geq 6,5$, mas discreto aumento na especificidade e VPP. Fu e et al.

descreveram L-DEX>7,1 como melhor ponto de corte entre as mulheres com linfedema comparado com as que têm risco para linfedema.

Na análise de concordância entre os métodos com a volumetria direta de avaliação de linfedema utilizamos o coeficiente de Kappa. Foi encontrado uma concordância moderada do L-DEX ≥ 10 ou $\geq 6,5$ e perimetria e uma concordância substancial entre a volumetria direta e indireta. Não encontramos na literatura estudos que avaliaram a concordância pelo coeficiente de Kappa.

A concordância pelo CCI entre BIS e a volumetria direta obteve uma moderada correlação.

Ferro e et al. avaliaram a correlação da quantidade de líquido intracelular, extracelular e total, predito pela bioimpedância multi-frequência *BioBas InBody510*, em relação ao volume indireto do membro superior homolateral à cirurgia de câncer de mama em 27 voluntárias brasileiras com linfedema⁶⁰. A correlação foi moderada e positiva (coeficiente de correlação de *Pearson*= 0,60 no líquido intracelular; 0,50 no líquido extracelular e 0,60 no líquido total), no entanto, não levaram em consideração a diferença entre o membro tratado e o não tratado para avaliar a correlação entre a bioimpedância e a volumetria. E não compararam os valores de líquido intracelular, extracelular e total da bioimpedância com o volume do membro no lado contralateral, diante disto, não pode se afirmar que essa moderada correlação foi devido ao linfedema.

Nosso estudo foi realizado em 462 participantes com linfedema ou risco para linfedema e o diagnóstico foi feito por meio da diferença entre o volume do membro tratado e o membro contralateral, sendo considerado linfedema diferença ≥ 200 ml. Além disso, foi utilizado a BIS U400 da *ImpediMed* que gera o L-DEX, que é um índice de linfedema linearizado, por meio da razão do membro não afetado para o membro afetado.

Fu e et al. encontraram correlação significativa (coeficiente de *Pearson*=0.44) entre a BIS (*ImpXCA*) e a volumetria indireta³⁷. Czerniec e et al. encontraram forte correlação (Correlação concordância de Lin= 0.89) entre o volume indireto (membro afetado/membro não afetado) e a BIS (SFB7)⁶¹.

A AUC da BIS na variável contínua foi de 0.724 (IC95% 0.654-0.794). No estudo de Smoot e et al.⁶² a AUC da BIS na variável contínua foi de 0.83 (0.76-0.90) e a BIS utilizada foi a SFB7. A AUC das variáveis contínuas da BIS (Imp XCA) no estudo de Fu e et al. foi de 0.941 (IC95% 0.907-0.976)³⁷.

Considerando o L-DEX, a AUC mais alta foi o L-DEX \geq 6,5. Quanto mais alta a AUC maior a acurácia do método. Entre todas as ferramentas objetivas que avaliamos no presente estudo a com maior acurácia foi a perimetria seguido pela volumetria indireta com diferença do volume de 200ml, métodos esses de fácil realização, baratos e de melhor acesso e aquisição na prática clínica. Apesar da BIS ser um método objetivo, de rápida aplicação e ainda é um dispositivo caro para aquisição no Brasil.

O Hospital de Câncer de Barretos, que é um centro de referência em oncologia, recebe mulheres do Brasil todo para tratamento do câncer de mama e muitas mulheres retornam à sua cidade de origem após o tratamento. Isso dificulta um rastreamento com retornos breves para diagnóstico precoce do linfedema centralizado no hospital. Métodos de avaliação de fácil aquisição permite que vigilância para linfedema sejam realizadas em suas cidades de origem.

Estudos têm avaliado a associação de sintomas autorrelatados pelas pacientes com avaliações objetivas^{61, 63}. Em revisão sistemática realizada por Gursen e et al. os sintomas mais prevalentes que estiveram presentes em pacientes com linfedema foram inchaço e peso. Além disso, os sintomas de inchaço agora, peso agora ou no passado, firmeza no braço e aumento da temperatura foram associados à presença de linfedema e encontraram correlação moderada entre o inchaço e firmeza no passado com a BIS⁶⁴.

Nosso estudo também encontrou associação estatisticamente significativa entre sintomas de peso do braço, ajuste da manga da camisa e inchaço do braço com a BIS, com exceção do L-DEX \geq 1,35 que enfatiza nossa afirmação de não ser o melhor ponto de corte apesar de uma sensibilidade mais alta.

Um outro estudo do tipo transversal, como o nosso, também encontrou associação de três sintomas autorrelatados (inchaço, peso e aperto) com a BIS⁶³.

Shan et al apontam como fatores de risco para o desenvolvimento de BCRL: extensão da cirurgia axilar, radioterapia, quimioterapia com taxas elevadas e IMC⁶⁵.

No presente estudo também encontramos associação de BCRL com dissecação linfática axilar (linfadenectomia), radioterapia de fossa supraclavicular e maior índice de massa corporal. A quimioterapia não foi avaliada.

Assim como no nosso estudo, Vicini e et al.⁶⁶, avaliaram a associação entre BIS e IMC e nenhuma associação foi observada. Porém, em nosso estudo, além da BIS, avaliamos a associação de outros métodos de avaliação do linfedema (volumetria direta, volumetria indireta e perimetria) com o IMC e encontramos associação em todos os métodos, exceto na BIS, mesmo em diferentes pontos de corte. Possivelmente, a obesidade pode alterar a impedância à passagem da corrente elétrica do BIS, e sua acurácia pode diminuir devido à mudança do tecido, fibrose ou depósito de gordura³², e isso pode ser um fator negativo na utilização deste dispositivo nessa população, porém, mais estudos precisam ser realizados para elucidar esta questão.

Como limitações do nosso estudo, temos o fato deste ter sido transversal, não ter um L-DEX pré-tratamento, visto que, todas as pacientes já tinham realizado o tratamento do câncer e a BIS não ser realizada na rotina da instituição não tendo esse dado disponível em prontuário. Uma outra limitação do nosso estudo é que não coletamos informações do linfedema prévio como tempo do linfedema, se realizou ou se realizava tratamento do linfedema e o tipo de tratamento do linfedema realizado.

7 CONCLUSÃO

Apesar da BIS ter tido associação significativa com a avaliação subjetiva de linfedema ela apresentou sensibilidade baixa, concordância e correlação moderada na população brasileira quando utilizada como método diagnóstico de linfedema, mostrando assim não ser o método mais válido para avaliação de linfedema. Além disso, não foi o método mais acurado quando comparado às outras ferramentas de avaliação objetiva.

Os recursos de saúde pública são escassos e devem ser utilizados de forma consciente. O conhecimento de que a BIS não é o método mais preciso que outros instrumentos de menor custo permite um melhor direcionamento desses recursos.

REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. **CA Cancer J Clin**. 2021;71(3):209-49.
2. IARC. *Cancer Today*. [Internet] 2022;Available from: <https://gco.iarc.who.int>.
3. Cancela MdOSFCsDLLFLMJFPOLMdAMdC. *Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025*. **Rev Bras Cancerologia**. 2023;69.
4. 2018 G. *Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site*. . [Internet] 2018 [cited 03/01/2019];Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-factsheets.pdf>.
5. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Niksic M, et al. *Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries*. **Lancet**. 2018;391(10125):1023-75.
6. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. *Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer*. **N Engl J Med**. 2002;347(16):1233-41.
7. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*. **N Engl J Med**. 2002;347(16):1227-32.
8. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, et al. *Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast*. **N Engl J Med**. 1993;328(22):1587-91.
9. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. *Cancer treatment and survivorship statistics, 2012*. **CA Cancer J Clin**. 2012;62(4):220-41.
10. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. *Sentinel lymphadenectomy in breast cancer*. **J Clin Oncol**. 1997;15(6):2345-50.
11. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer*. **Ann Surg**. 1994;220(3):391-8; discussion 8-401.

12. Barros ACSD, Pinotti JA. *Estratégias para a prevenção primária do câncer de mama.* **Femina.** 2001;7:459-564.
13. Wang CW, Kuo WH, Chang KJ, Huang CS, Cheng JC. *Should adjuvant radiotherapy to the supraclavicular fossa be routinely given in patients with breast conservative treatment?* **J Surg Oncol.** 2007;96(2):144-50.
14. Nesvold IL, Reinertsen KV, Fossa SD, Dahl AA. *The relation between arm/shoulder problems and quality of life in breast cancer survivors: a cross-sectional and longitudinal study.* **J Cancer Surviv.** 2011;5(1):62-72.
15. Jariwala P, Kaur N. *A descriptive study on prevalence of arm/shoulder problems and its impact on quality of life in breast cancer survivors.* **Indian J Cancer.** 2021;58(2):201-6.
16. Ribeiro Pereira ACP, Koifman RJ, Bergmann A. *Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up.* **Breast.** 2017;36:67-73.
17. Hidding JT, Viehoff PB, Beurskens CH, van Laarhoven HW, Nijhuis-van der Sanden MW, van der Wees PJ. *Measurement Properties of Instruments for Measuring of Lymphedema: Systematic Review.* **Phys Ther.** 2016;96(12):1965-81.
18. Bevilaqua JLB, Bergmann A, Andrade MF. *Linfedema após o câncer de mama. Epidemiologia, prevenção, diagnóstico e tratamento.* Boletim da Associação Brasileira de Mastologia – Regional São Paulo. 2008:17-23.
19. Executive Committee of the International Society of L. *The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology.* **Lymphology.** 2020;53(1):3-19.
20. Fu MR, Axelrod D, Haber J. *Breast-cancer-related lymphedema: information, symptoms, and risk-reduction behaviors.* **J Nurs Scholarsh.** 2008;40(4):341-8.
21. Norman SA, Localio AR, Kallan MJ, Weber AL, Torpey HA, Potashnik SL, et al. *Risk factors for lymphedema after breast cancer treatment.* **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 2010;19(11):2734-46.
22. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. *Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer.* **Arch Surg.** 2003;138(5):482-7; discussion 7-8.
23. Vieira RA, da Costa AM, de Souza JL, Coelho RR, de Oliveira CZ, Sarri AJ, et al. *Risk Factors for Arm Lymphedema in a Cohort of Breast Cancer Patients Followed up for 10 Years.* **Breast Care (Basel).** 2016;11(1):45-50.
24. Mayrovitz HN. *Limb volume estimates based on limb elliptical vs. circular cross section models.* **Lymphology.** 2003;36(3):140-3.

25. Kim WJ, Jo GY, Park JH, Do HK. *Feasibility of segmental bioelectrical impedance analysis for mild- to moderate-degree breast cancer-related lymphedema: Correlation with circumferential volume measurement and phase angle.* **Medicine (Baltimore)**. 2021;100(4):e23722.
26. Martín ML, Álvarez FJV, González G, Salvanés FJR, García MAH. *Validación de herramienta informática para el cálculo de linfedema en pacientes con afectación unilateral de extremidad superior.* **Rehabilitación (Madr)**. 2011;45(2):127-33.
27. Shaitelman SF, Cromwell KD, Rasmussen JC, Stout NL, Armer JM, Lasinski BB, et al. *Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema.* **CA Cancer J Clin**. 2015;65(1):55-81.
28. Terada M, Yoshimura A, Sawaki M, Hattori M, Naomi G, Kotani H, et al. *Patient-reported outcomes and objective assessments with arm measurement and bioimpedance analysis for lymphedema among breast cancer survivors.* **Breast Cancer Res Treat**. 2020;179(1):91-100.
29. 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;21(3):361-5.
30. Bergmann A, Bourrus NS, de Carvalho CM, Dias Rde A, Fabro EA, Sales NS, et al. *Arm symptoms and overall survival in Brazilian patients with advanced breast cancer.* **Asian Pac J Cancer Prev**. 2011;12(11):2939-42.
31. Michelotti A, Invernizzi M, Lopez G, Lorenzini D, Nesa F, De Sire A, et al. *Tackling the diversity of breast cancer related lymphedema: Perspectives on diagnosis, risk assessment, and clinical management.* **Breast**. 2019;44:15-23.
32. Levenhagen K, Davies C, Perdomo M, Ryans K, Gilchrist L. *Diagnosis of Upper-Quadrant Lymphedema Secondary to Cancer: Clinical Practice Guideline From the Oncology Section of APTA.* **Rehabil Oncol**. 2017;35(3):E1-E18.
33. Hayes S, Janda M, Cornish B, Battistutta D, Newman B. *Lymphedema secondary to breast cancer: how choice of measure influences diagnosis, prevalence, and identifiable risk factors.* **Lymphology**. 2008;41(1):18-28.
34. Warren AG, Janz BA, Slavin SA, Borud LJ. *The use of bioimpedance analysis to evaluate lymphedema.* **Ann Plast Surg**. 2007;58(5):541-3.
35. Forte AJ, Huayllani MT, Boczar D, Ciudad P, Lu X, Kassis S, et al. *Bioimpedance Spectroscopy for Assessment of Breast Cancer-Related Lymphedema: A Systematic Review.* **Plast Surg Nurs**. 2020;40(2):86-90.
36. Coroneos CJ, Wong FC, DeSnyder SM, Shaitelman SF, Schaverien MV. *Correlation of L-Dex Bioimpedance Spectroscopy with Limb Volume and Lymphatic Function in Lymphedema.* **Lymphat Res Biol**. 2019;17(3):301-7.

37. Fu MR, Cleland CM, Guth AA, Kayal M, Haber J, Cartwright F, et al. *L-dex ratio in detecting breast cancer-related lymphedema: reliability, sensitivity, and specificity*. **Lymphology**. 2013;46(2):85-96.
38. Lette J. *A simple and innovative device to measure arm volume at home for patients with lymphedema after breast cancer*. **J Clin Oncol**. 2006;24(34):5434-40.
39. Sander AP, Hajer NM, Hemenway K, Miller AC. *Upper-extremity volume measurements in women with lymphedema: a comparison of measurements obtained via water displacement with geometrically determined volume*. **Phys Ther**. 2002;82(12):1201-12.
40. Buderer NMF. *Statistical methodology: I. Incorporating the prevalence of disease into the sample size calculation for sensitivity and specificity*. **Academic Emergency Medicine**. 2016;3(9):895-900.
41. Wiechert M, Holzapfel C. *Nutrition Concepts for the Treatment of Obesity in Adults*. **Nutrients**. 2021;14(1).
42. Seward C, Skolny M, Brunelle C, Asdourian M, Salama L, Taghian AG. *A comprehensive review of bioimpedance spectroscopy as a diagnostic tool for the detection and measurement of breast cancer-related lymphedema*. **J Surg Oncol**. 2016;114(5):537-42.
43. Spitz JA, Chao AH, Peterson DM, Subramaniam V, Prakash S, Skoracki RJ. *Bioimpedance spectroscopy is not associated with a clinical diagnosis of breast cancer-related lymphedema*. **Lymphology**. 2019;52(3):134-42.
44. Koehler LA, Hunter DW, Blaes AH, Haddad TC. *Function, Shoulder Motion, Pain, and Lymphedema in Breast Cancer With and Without Axillary Web Syndrome: An 18-Month Follow-Up*. **Phys Ther**. 2018;98(6):518-27.
45. Dylke ES, Schembri GP, Bailey DL, Bailey E, Ward LC, Refshauge K, et al. *Diagnosis of upper limb lymphedema: development of an evidence-based approach*. **Acta Oncol**. 2016;55(12):1477-83.
46. Vieira FCBdSAJSJdSIO-JRAdC. *Volumetric evaluation of upper limb for the breast cancer associated lymphedema*. **Mastology**. 2021;31:27.
47. Vieira R, Silva F, Silva MES, Silva JJD, Sarri AJ, Paiva CE. *Translation and cultural adaptation of the Breast Cancer Treatment Outcome Scale (BCTOS) into Brazilian Portuguese*. **Rev Assoc Med Bras (1992)**. 2018;64(7):627-34.
48. Brandini da Silva FC, Jose da Silva J, Sarri AJ, Paiva CE, Aloisio da Costa Vieira R. *Comprehensive Validation Study of Quality-of-Life Questionnaire Using Objective Clinical Measures: Breast Cancer Treatment Outcome Scale (BCTOS), Brazilian Portuguese Version*. **Clin Breast Cancer**. 2019;19(1):e85-e100.

49. McHugh ML. *Interrater reliability: the kappa statistic*. **Biochem Med (Zagreb)**. 2012;22(3):276-82.
50. Akoglu H. *User's guide to correlation coefficients*. **Turk J Emerg Med**. 2018;18(3):91-3.
51. Koo TK, Li MY. *A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research*. **J Chiropr Med**. 2016;15(2):155-63.
52. Corbacioglu SK, Aksel G. *Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value*. **Turk J Emerg Med**. 2023;23(4):195-8.
53. Shah C, Zambelli-Weiner A, Delgado N, Sier A, Bauserman R, Nelms J. *The impact of monitoring techniques on progression to chronic breast cancer-related lymphedema: a meta-analysis comparing bioimpedance spectroscopy versus circumferential measurements*. **Breast Cancer Res Treat**. 2021;185(3):709-40.
54. McLaughlin SA. *Lymphedema: separating fact from fiction*. **Oncology (Williston Park)**. 2012;26(3):242-9.
55. McLaughlin SA, Brunelle CL, Taghian A. *Breast Cancer-Related Lymphedema: Risk Factors, Screening, Management, and the Impact of Locoregional Treatment*. **J Clin Oncol**. 2020;38(20):2341-50.
56. Koelmeyer LA, Ward LC, Dean C, Boyages J. *Body Positional Effects on Bioimpedance Spectroscopy Measurements for Lymphedema Assessment of the Arm*. **Lymphat Res Biol**. 2020;18(5):464-73.
57. Ridner SH, Dietrich MS, Cowher MS, Taback B, McLaughlin S, Ajkay N, et al. *A Randomized Trial Evaluating Bioimpedance Spectroscopy Versus Tape Measurement for the Prevention of Lymphedema Following Treatment for Breast Cancer: Interim Analysis*. **Ann Surg Oncol**. 2019;26(10):3250-9.
58. Qin ES, Bowen MJ, Chen WF. *Diagnostic accuracy of bioimpedance spectroscopy in patients with lymphedema: A retrospective cohort analysis*. **J Plast Reconstr Aesthet Surg**. 2018;71(7):1041-50.
59. Barrio AV, Eaton A, Frazier TG. *A Prospective Validation Study of Bioimpedance with Volume Displacement in Early-Stage Breast Cancer Patients at Risk for Lymphedema*. **Ann Surg Oncol**. 2015;22 Suppl 3:S370-5.
60. Ferro AP, Ferreira VTK, Rezende MS, de Souza TR, Almeida AM, Guirro RRJ, et al. *Intra- and Inter-Rater Reliability of Bioimpedance in the Evaluation of Lymphedema Secondary to Treatment of Breast Cancer*. **Lymphat Res Biol**. 2018;16(3):282-6.

61. Czerniec SA, Ward LC, Refshauge KM, Beith J, Lee MJ, York S, et al. *Assessment of breast cancer-related arm lymphedema--comparison of physical measurement methods and self-report.* **Cancer Invest.** 2010;28(1):54-62.
62. Smoot BJ, Wong JF, Dodd MJ. *Comparison of diagnostic accuracy of clinical measures of breast cancer-related lymphedema: area under the curve.* **Arch Phys Med Rehabil.** 2011;92(4):603-10.
63. Svensson BJ, Dylke ES, Ward LC, Black DA, Kilbreath SL. *Screening for breast cancer-related lymphoedema: self-assessment of symptoms and signs.* **Support Care Cancer.** 2020;28(7):3073-80.
64. Gursen C, Dylke ES, Moloney N, Meeus M, De Vrieze T, Devoogdt N, et al. *Self-reported signs and symptoms of secondary upper limb lymphoedema related to breast cancer treatment: Systematic review.* **Eur J Cancer Care (Engl).** 2021;30(5):e13440.
65. Shah C, Whitworth P, Valente S, Schwarz GS, Kruse M, Kohli M, et al. *Bioimpedance spectroscopy for breast cancer-related lymphedema assessment: clinical practice guidelines.* **Breast Cancer Res Treat.** 2023;198(1):1-9.
66. Vicini F, Shah C, Whitworth P, Walker M, Shi J. *Correlation of Bioimpedance Spectroscopy with Risk Factors for the Development of Breast Cancer-Related Lymphedema.* **Lymphat Res Biol.** 2018;16(6):533-7.



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Tratamento conservador do câncer de mama. Validação de instrumentos de avaliação qualitativa e quantitativa.

Pesquisador: René Aloisio da Costa Vieira

Área Temática:

Versão: 8

CAAE: 28140214.1.0000.5437

Instituição Proponente: Fundação Pio XII

Patrocinador Principal: Fundação Pio XII

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.461.651

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos denominados "apresentação do projeto", "objetivos" e "avaliação dos riscos e benefícios" foram retiradas do documento intitulado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1057039_E5.pdf" (submetido na Plataforma Brasil em 03/01/2018)

RESUMO:

O tratamento do câncer de mama mudou radicalmente nos últimos 30 anos, com elevação do tratamento conservador e elevação nas taxas de sobrevivência. Na década de 80 dois grandes estudos, realizados por Veronesi e Fisher mostraram a segurança do tratamento conservador do câncer de mama, desde que se associados com a radioterapia mamária, permitindo a realização segura do tratamento conservador, sem mudança no prognóstico das pacientes, fato este se mantém ao longo de 20 anos de seguimento. Das mulheres diagnosticadas em estágio precoce e tardio, 57% e 13% serão submetidas a tratamento conservador, respectivamente, sendo que a maioria receberá radioterapia. A avaliação do estado axilar é fundamental na avaliação do estadiamento e prognóstico. A linfadenectomia axilar possui seu papel consagrado em termos de tratamento do câncer de mama, sendo parte importante no tratamento locorregional, porém encontra-se associadas a sequelas definitivas, fazendo-se necessária na presença de doença metastática axilar. Na medida em que se associam tratamento, e elevam-se as taxas de cura, elevam-se as sequelas

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.461.651

do tratamento. Neste sentido podemos considerar as sequelas locorregionais das diferentes modalidades de tratamento, bem como a associação de tratamento. Frentes as principais complicações temos: 1) Alterações decorrentes da linfadenectomia axilar, isto é, as parestesias, paresias, o linfedema e as alterações da mobilidade do ombro; 2) Na mama, temos as deformidades decorrentes do tratamento cirúrgico conservador, as radiodermites, as dores mamárias; 3) Nas mastectomias sem reconstrução, faz-se importante aspecto emocional e sexual decorrente da perda da forma corporal; 4) Nas mastectomias com preservação de pele, temos as assimetrias decorrentes das ptoses, ou de volume mamário. Nas pacientes reconstruídas com o retalho miocutâneo do musculo reto abdominal, temos as assimetrias de contorno, hérnias abdominais e as infecções abdominais decorrentes da tela de marlex. Além de todos estes fatores, temos o fator tempo, associado a alterações na estética corporal, visto que ao longo do tempo, muito do resultado cirúrgico cosmético, se perde. Outro fato que vem a piorar os resultados cirúrgicos constitui a radioterapia, visto que a mesma provoca alterações crônicas no tecido mamário, que se acentuam com o passar dos anos. A identificação e quantificação destas alterações é de fundamental importância, aprimorando nosso conhecimento no assunto, bem como abrindo questionamentos frente ao tratamento individualizado, associado ao aprimoramento da discussão frente a qualidade de vida, reabilitação e necessidade de aprimoramento cirúrgico. O tratamento do câncer de mama encontra-se associado a várias dificuldades impostas pelo sistema de saúde, associado aos efeitos adversos do tratamento, consequências estas da ordem físico e emocional, que determinam alterações da vida diária e de seus papéis sociais. Nas pacientes tratadas muitos dos sintomas agudos desaparecem, no entanto, déficits emocionais, nas relações sociais e funções cognitivas podem afetar na qualidade de vida, associado a sintomas específicos, e preocupações decorrentes do câncer, prejudicam a qualidade de vida. Dos instrumentos para avaliação cirúrgica do câncer de mama o EORTC QLQ-BR23 avalia a qualidade de vida em pacientes com câncer, o MBROS avalia a cirurgia reconstrutora e o BREAST-Q avalia pacientes submetidas a mastectomia com e sem reconstrução mamária, sendo o BCTOS o questionário utilizado criado para avaliar pacientes submetidas a tratamento conservador da mama, porém o mesmo não se encontra validado para a língua portuguesa. Neste sentido a tradução do BCTOS, associado a avaliação quantitativa das principais sequelas relacionadas ao tratamento conservador da mama, isto é, alterações na simetria e cosmese mamária, alterações na textura mamária, alterações na mobilidade do braço, alterações na forma, sensibilidade e linfedema, representam parâmetros objetivos para avaliação e validação do questionário para o língua portuguesa e avaliação da qualidade de vida das pacientes submetidas a cirurgia conservadora da mama e

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.461.651

tratamentos associados.

INTRODUÇÃO:

O câncer, em 2005, foi responsável por 14% das mortes do planeta, o que corresponde a aproximadamente 7,6 milhões de óbitos, sendo que mais de 70% ocorreram em países de média ou baixa renda (World Health Organization -Who-2006), assim considerado um grave problema de saúde pública nos Estados Unidos da América (EUA) e em outros países. Estima-se que por ano ocorram mais de 1.38 milhão de novos casos de câncer de mama em todo o mundo, tornando este o mais comum dos cânceres entre as mulheres(1), e para o ano de 2010 são previstos 15 milhões de novos casos, dos quais 60% destes ocorrerão em países em desenvolvimento(2). No Brasil, estima-se para 2012, 52.680 casos novos de câncer(3), sendo a proporção mortalidade/incidência na ordem de 29.8% na América do Sul,(1) fato este que apesar da elevação da incidência, e mortalidade alta, associa-se a um número crescente de sobreviventes pelo câncer de mama. O prognóstico do câncer de mama é considerado bom. Verifica-se que a sobrevivência nos países desenvolvidos é na ordem de 73%, e nos países em desenvolvimento de 57%. Somente nos EUA a taxa é de 89% aos cinco anos, consequência da realização de programas de rastreamento(2) e, neste país, a elevação da incidência tem se associado à diminuição da mortalidade. O rastreamento para o câncer de mama consiste na melhor metodologia de prevenção secundária para a população, como medida de intervenção da doença, promovendo a detecção precoce na fase assintomática, implicando na redução substancial da morbi-mortalidade causada pelo diagnóstico tardio(4). O tratamento do câncer de mama mudou radicalmente nos últimos 30 anos, com elevação do tratamento conservador e elevação nas taxas de sobrevivência. Na década de 80 dois grandes estudos, realizados por Veronesi e Fisher mostraram a segurança do tratamento conservador do câncer de mama, desde que se associados com a radioterapia mamária (5-7), permitindo a realização segura do tratamento conservador, sem mudança no prognóstico das pacientes, fato este se mantém ao longo de 20 anos de seguimento(5, 6). Das mulheres diagnosticadas em estágio precoce e tardio, 57% e 13% serão submetidas a tratamento conservador, respectivamente, sendo que a maioria receberá radioterapia(8). A Oncoplastia, descrita inicialmente por Audrescht em 1998, constitui a utilização de técnicas utilizadas na cirurgia plástica visando o aprimoramento no resultado cosmético da mama. Esta permite a diminuição das cicatrizes, das assimetrias causadas pelas quadrantectomias e manutenção dos princípios oncológicos. Esta pode ser utilizada no tratamento de tumores grandes, obtenção de margens amplas sem elevação nas taxas de complicação(9, 10), constituindo uma evolução no

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.461.651

tratamento conservador do câncer de mama, por associar cosmese satisfatória e resultados oncológicos a longo prazo(11).A avaliação do estado axilar é fundamental na avaliação do estadiamento e prognóstico. A linfadenectomia axilar possui seu papel consagrado em termos de tratamento do câncer de mama, sendo parte importante no tratamento locorregional, porém encontra-se associadas a sequelas definitivas, fazendo-se necessária na presença de doença metastática axilar. Fato é que em tumores de menor tamanho, a elevada taxa de linfadenectomias desnecessárias, isto é, linfadenectomias axilares associadas a ausência de doença metastática axilar, estimulou estudos no contexto da preservação axilar. Desta forma na última década o conceito do linfonodo sentinela foi utilizado no câncer de mama, mostrando-se efetivo (12, 13), permitindo a diminuição do número de linfadenectomias e suas complicações.A radioterapia é parte integrante no tratamento do câncer de mama. Sua utilização visa elevar as taxas de controle locorregional, diminuindo as taxas de recidiva. Neste sentido atualmente é utilizada a nível de plastão mamário em pacientes submetidas a mastectomia e de alto risco de recorrência locorregional(14). Também é utilizada de maneira rotineira em pacientes submetidas a quadrantectomia, visto que sua utilização diminui as taxas de recorrência mamária(6). No contexto do câncer de mama, em pacientes submetida a linfadenectomia axilar a radioterapia axilar pode ser omitida, porém em pacientes de alto risco, a mesma ainda é rotineiramente utilizada a nível de fossa supra-clavicular(15). Sua utilização determina radiodermite e alterações teciduais, porém visa a diminuição de taxas de recorrência. A quimioterapia e a hormonioterapia, encontram-se associadas a uma diminuição na taxa de mortalidade na ordem de 13%(16) e 31%(17). Desta forma a associação do tratamento locorregional, baseado na cirurgia e radioterapia; o tratamento sistêmico, baseado na quimioterapia e hormonioterapia; bem como o diagnóstico precoce, baseado no rastreamento mamográfico sistemático e elevação da taxa de tumores precoces, têm permitido a elevação das taxas de sobrevida, fato este observado principalmente em países desenvolvidos. No Brasil, apesar do conhecimento de todos os processos relacionados ao rastreamento, o diagnóstico precoce e o tratamento(18), há dificuldade na formalização de sistemas de referência efetivas, que atendam toda à população(19, 20). Desta forma a elevação da incidência tem se associado à elevação na mortalidade(3, 21), visto que a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados(3), representando um panorama sombrio(22), no qual 80% dos tumores de mama que chegam ao hospital para tratamento encontram-se em estágio II, III e IV da doença(23), tornando o tratamento mais caro, elevando o número de sequelas e diminuindo as possibilidades de cura. Dados do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital de Câncer de Barretos (HCB), mostraram que apesar de aprimoramento no estágio precoce do câncer de mama, ocorrido ao longo de 23 anos, o

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.461.651

padrão atual ainda é muito inferior ao observado nos EUA(24). Comparando-se população americana (SEER) e brasileira (HCB) avaliadas em mesma época de tratamento, observou-se que independente do estágio clínico ao diagnóstico a taxa de sobrevivência aos 10 anos, foi de 71.8% e 52.2%, respectivamente(25). Neste contexto gradativamente o câncer de mama tem se tornado uma doença cada vez mais presente no nosso cotidiano, onde a elevação da incidência, tem se associado a elevação do número de sobreviventes e da prevalência das sequelas relacionadas ao tratamento oncológico, tornando as sequelas do tratamento oncológico um problema de saúde a ser aprimorado.

1.1. Sequelas do tratamento Na medida em que se associam tratamento, e elevam-se as taxas de cura, elevam-se as sequelas do tratamento. Neste sentido podemos considerar as sequelas locais das diferentes modalidades de tratamento, bem como a associação de tratamento. Frentes as principais complicações temos: 1) Alterações decorrentes da linfadenectomia axilar, isto é, as parestesias, parestesias, o linfedema e as alterações da mobilidade do ombro; 2) Na mama, temos as deformidades decorrentes do tratamento cirúrgico conservador, as radiodermites, as dores mamárias; 3) Nas mastectomias sem reconstrução, faz-se importante aspecto emocional e sexual decorrente da perda da forma corporal; 4) Nas mastectomias com preservação de pele, temos as assimetrias decorrentes das ptoses, ou de volume mamário. Nas pacientes reconstruídas com o retalho miocutâneo do músculo reto abdominal, temos as assimetrias de contorno, hérnias abdominais e as infecções abdominais decorrentes da tela de marlex. Além de todos estes fatores, temos o fator tempo, associado a alterações na estética corporal, visto que ao longo do tempo, muito do resultado cirúrgico cosmético, se perde. Outro fato que vem a piorar os resultados cirúrgicos constitui a radioterapia, visto que a mesma provoca alterações crônicas no tecido mamário, que se acentuam com o passar dos anos. A identificação e quantificação destas alterações é de fundamental importância, aprimorando nosso conhecimento no assunto, bem como abrindo questionamentos frente ao tratamento individualizado, associado ao aprimoramento da discussão frente a qualidade de vida, reabilitação e necessidade de aprimoramento cirúrgico.

1.1.1. Sequelas no braço/ ombro A avaliação das sequelas depende da metodologia avaliada. Em avaliação clínica sistemática de pacientes tratadas a mais de 5 anos, a taxa de linfedema (volume >10%) e a limitação da mobilidade do membro foi de 18,2% e 49%, respectivamente, fato que ocorreu principalmente nas paciente submetidas a radioterapia e examinadas de maneira sistemática (26). Da mesma forma observa-se dor (36%) e sensação de peso tanto durante a atividade como no repouso (21%)(27). Meses após o tratamento cirúrgico, 77% das mastectomia e 39% das pacientes submetidas a tratamento conservador, apresentarão alterações no movimento do braço (28). Pequena atividade física, longo seguimento, pobre

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.461.651

qualidade de vida(29), radioterapia(28), mastectomia(28, 29) estiveram associadas a alterações no membro superior homolateral ao tumor. Outros fatores constituem a idade, baixa condição sócio-econômica e linfadenectomia mais extensa(30). Apesar do número de sequelas ser inferior, quando se realiza a pesquisa de linfonodo sentinela, passados 7 anos do tratamento, dois quintos dos pacientes submetidos a linfonodo sentinela e sete décimos dos pacientes submetidas a linfadenectomia axila, apresentaram deficiência representativa (>20%) na movimentação do ombro, representado por flexão, abdução e rotação(31). Estudo realizado em população brasileira, aos 2 anos de seguimento, em tumores localmente avançados, observou que os sintomas mais frequentes foram dor (54.6%), parestesia no membro superior (8,5%), linfedema (6.6%), restrição no ombro (7.7%) e web síndrome axilar (0,8%)(32).

1.1.2. Linfedema O linfedema do membro superior constitui uma sequela incapacitante crônica e incurável, decorrente da insuficiência linfática. Em pacientes submetidas a linfadenectomia sua prevalência varia de 6 a 49% e incidência entre 0 a 22%. Os principais fatores associados ao seu aparecimento constituem a própria linfadenectomia axilar, a radioterapia na cadeia de drenagem, incluindo a fossa supra-clavicular(33, 34), a mastectomia, a presença de linfonodos comprometidos(34), o índice de massa corpórea, o trauma e a infecção no braço(33). As pacientes frequentemente se queixam de braço inchado, aumento do peso e dificuldade na movimentação, porém 18% das pacientes com linfedema são assintomáticas(35). O diagnóstico é clínico, podendo ser completado pela avaliação da perimetria ou volumetria do membro superior. A volumetria pode ser avaliada pela deslocamento da água (princípio de Arquimedes) ou através da utilização do cálculo do cone (cálculo de Frustum), sendo uma diferença de 200 ml de volume considerada linfedema(33). Em nosso meio, avaliação da perimetria em 5 pontos, associado a nota de corte de 2.5cm, se mostrou um método de melhor sensibilidade/especificidade em relação a volumetria(32).

1.1.3. Cosmese Em pacientes submetidas a quadrantectomia e radioterapia, com seguimento mediano de 2.4 anos, a cosmese foi considerada excelente ou boa em 76.3% e 47% dos casos respectivamente. Nas pacientes submetidas a linfadenectomia axilar esta taxa foi de 37.7%. 40.9% relataram endurecimento mamário e 19.7% dor. A radioterapia na mama determina fibrose, edema, telangectasia e despigmentação, fatores estes relacionados a dose utilizada (36). Os principais fatores associados a assimetria, são a idade, índice de massa corpórea elevado, e tamanho tumoral elevado(37). Devido a assimetria, muitas serão submetidas a novo procedimento cirúrgico mamário, e após o segundo procedimento 94.5% e 88.8% das pacientes se mostraram satisfeitas em 1 e 5 anos, respectivamente, sendo necessário uma segunda e terceira cirurgia em 19.1% e 6.4%, respectivamente(38). A avaliação da cosmese é muito subjetiva, sendo a concordância entre

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.461.651

examinadores pobre, podendo ser minimizado após consenso entre examinadores, fato este difícil de ocorrer na prática clínica(39). A criação e utilização de um software ζ BCCT.core (Breast Cancer Conservative Treatment. Cosmetic results) ζ , permitiu uma correlação de 70% entre os examinadores(40).

1.1.4. Dor e sensações A dor ocorre em 22% das pacientes submetidas a tratamento conservador, sendo superior nas pacientes submetidas a reconstrução mamária pós mastectomia. Alterações na sensibilidade do braço e face lateral do tórax, ocorrem em 100% após a secção do nervo intercostal, melhorando para 35% aos 12 meses. Todas estas queixas são inferiores em pacientes submetidas a pesquisa do linfonodo sentinela(28). Após 10 a 17 anos de seguimento 1 a cada 12 mulheres terão dor semanal que pode ser atribuída a radioterapia(41).

1.2. Qualidade de vida A qualidade de vida se apóia na compreensão das necessidades humanas fundamentais, materiais e espirituais, e tem no conceito de promoção de saúde seu foco mais relevante(42). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define qualidade de vida como: "a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura, sistemas de valores nos quais ele vive em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações" (43, 44). O tratamento do câncer de mama encontra-se associado a várias dificuldades impostas pelo sistema de saúde, associado aos efeitos adversos do tratamento, consequências estas da ordem físico e emocional, que determinam alterações da vida diária e de seus papéis sociais (45, 46). Nas pacientes tratadas muitos dos sintomas agudos desaparecem, no entanto, déficits emocionais, nas relações sociais e funções cognitivas podem afetar na qualidade de vida, associado a sintomas específicos, e preocupações decorrentes do câncer, prejudicam a qualidade de vida(47). Comparando a qualidade de vida de pacientes com câncer de mama após 1 ano de tratamento, utilizando o EORTC QLQ-C30, utilizando como referência a população geral, observou-se escores semelhantes de saúde global, entretanto, as pacientes com câncer apresentaram maiores déficits emocionais, sociais e cognitivos, fato este predominante em jovens(48). Incluir medidas de qualidade de vida na prática clínica parece ser um grande desafio. Portanto diante do impacto, tanto físico quanto emocional e social, causado pelo câncer da mama, essas medidas parecem ser cruciais para avaliar determinadas intervenções e as consequências da doença na vida dessas mulheres(49). Dos instrumentos para avaliação cirúrgica do câncer de mama o EORTC QLQ-BR23 avalia a qualidade de vida em pacientes com câncer, o MBROS avalia a cirurgia reconstrutora e o BREAST-Q avalia pacientes submetidas a mastectomia com e sem reconstrução mamária, sendo o BCTOS o questionário utilizado criado para avaliar pacientes submetidas a tratamento conservador da mama(50). O tratamento cirúrgico conservador leva a maior satisfação em relação a mastectomia(51), porém avaliando-se a cosmese, os resultados pioram com a elevação dos anos, fato este

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.461.651

mais evidente quando a avaliação é realizado por médicos(51). Utilizando-se os questionários EORTC QLQ-C30 e o módulo BR23, observou-se que as pacientes submetidas a tratamento conservador encontravam-se sexualmente mais ativas e mais satisfeitas com a imagem corporal 1 anos após o diagnóstico. Da mesma forma, diferenças na qualidade de vida geral e função social elevaram-se gradativamente tornando-se significativas aos 5 anos(52). O QLQ-BRR26 constitui um questionário de qualidade de vida para avaliação da reconstrução (BRR), em desenvolvimento pela EORTC. Considerando ser um novo questionário de qualidade de vida a ser aplicado a mulheres mastectomizadas e submetidas a reconstrução, a ser aplicado na população europeia(53). O QLQBRR26 é composto de 26 itens, a serem realizados em função da reconstrução da pacientes, isto, 18 a serem aplicadas a todas as pacientes, 2 a serem aplicadas naquelas que tiveram reconstrução, 1 as que tiveram perda da aréola e não tiveram a reconstrução areolar, 1 a aquelas que tiveram preservação da aréola ou reconstrução areolar, e 4 para aquelas que tiveram reconstrução com retalhos miocutâneos. Existem poucas publicações sobre este, porém o mesmo foi disponibilizado a pesquisadores do HCB, visando tradução e validação na língua portuguesa, e posteriormente vai ser aplicado a nível multinacional. Atualmente somente encontra disponível aos pesquisadores envolvidos no projeto.

1.2.1 Qualidade de vida e Cirurgia Oncológica O tratamento cirúrgico do câncer de mama, até alguns anos atrás, seguia duas opções: ressecção do tumor através da cirurgia conservadora de mama, e mastectomia com opção de reconstrução mamária. Em 2003, as técnicas que combinavam ressecção da pele e reconstrução, em apenas um procedimento, foram denominadas cirurgia de oncoplastia para mama(54). A mastectomia inclui retirada da pele da mama, e pode ser dividida em subtipos, de acordo com a ressecção de linfonodos e músculos. Tradicionalmente é empregada quando o risco de recorrência é alto, seja pelo tamanho do tumor maior do que 5cm, presença de invasão linfovascular, presença de quatro ou mais nódulos suspeitos, ou margens comprometidas(55). A cirurgia conservadora do câncer de mama é composta de linfadenectomia ou grande local de incisão e dissecação da axila com ou sem radioterapia. Essa técnica é utilizada em estágio precoce do câncer de mama (estágios I e II)(56). As contraindicações da cirurgia conservadora de mama são: Tumores grandes (maiores do que 5cm), pele ou parede torácica envolvida, tumores multicêntricos, resultado cosmético entecipadamente ruim, quando há contra-indicação de radioterapia(57). A oncoplastia inclui cirurgia oncológica, grande remodelação e várias técnicas de cirurgia plástica, promovendo os resultados cosméticos após mastectomia parcial e ampliando as possibilidades do tratamento conservador. Atualmente, essa técnica é bem conceituada, variando de uma reformulação simples até técnicas mais complicadas envolvendo procedimentos de simetria bilateral(58). O Câncer de

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.461.651

mama é uma doença comum e com prognóstico relativamente bom, especialmente se detectada em estágios precoces, aumentando o número de sobreviventes. Assim, a qualidade de vida torna-se um importante tópico(54). Existem vários estudos sobre qualidade de vida em pacientes submetidas a mastectomia e cirurgia conservadora de mama, porém existem poucos estudos relacionados a oncoplastia. Qualidade de vida é uma ferramenta subjetiva para medir diferentes aspectos relacionados a percepção dos pacientes, como imagem corporal, sexualidade, estado cosmético, dor, entre outros itens(54). Estudos randomizados, não mostram diferenças entre o prognóstico e número de sobreviventes nas pacientes submetidas a mastectomia e cirurgia conservadora. Em relação a qualidade de vida, pode-se dizer que os resultados podem ser divididos em dois grupos: curto e longo prazo após a cirurgia, sendo que a avaliação a longo prazo, utilizando questionários famosos, é mais válida. É comum acreditar que os efeitos cirúrgicos podem ser minimizados por uma cirurgia pouco extensa, na qual resultados estéticos melhorariam a qualidade de vida, mantendo com poucas alterações funcionais a áreas operadas. Porém, alguns estudos comparando a cirurgia conservadora de mama com mastectomia, não trazem resultados excelentes para a cirurgia conservadora, a não ser nos aspectos relacionados a imagem corporal(5, 59, 60). Em estudo realizado com mulheres mais jovens que 50 anos não mostrou diferenças entre as submetidas a quadrantectomia e mastectomia, em relação ao stress psicossocial. Já, pacientes submetidas ao tratamento conservador de mama, com 50 anos ou mais, apresentam maior stress psicológico. Mulheres mais jovens, com nível socioeconômico mais elevado, maior instrução, relação matrimonial estável e em tratamento conservador do câncer de mama, estão ligadas a melhores índices de qualidade de vida. Por outro lado, a maioria dos estudos mostram que as mulheres mastectomizadas possuem pontuação piores nas variáveis relacionadas a imagem corporal e estão menos satisfeitas com os resultados cosméticos. Assim, propõe-se que o tratamento conservador possui menos complicações, menor tempo de cirurgia, melhor imagem corporal em relação a mastectomia(61-63). Em relação a oncoplastia, a percepção de que a reconstrução imediata está relacionada com a qualidade de vida, sublinha a prática da reconstrução, internacionalmente. No entanto, deve-se considerar o grande tempo de cirurgia, maior índice de necrose gordurosa em pacientes obesos submetidos a redução por mamoplastia e o pobre resultado cosmético, mostram a necessidade de mais estudos sobre a oncoplastia. Não obstante, a oncoplastia é considerada uma cirurgia segura, mesmo em pacientes com diagnóstico retardado(54).

1.2.2 Qualidade de vida e cirurgia conservadora

Muitos estudos com a finalidade de avaliar de forma objetiva e subjetiva os aspectos estéticos da mama e correlacioná-los com qualidade de vida foram realizados. Aspectos funcionais da cirurgia do câncer de mama e sua

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.461.651

influência na qualidade de vida, são representados pelas morbidades da mama e/ou ombro e braço, sendo ambos influenciados pela retração do tecido da mama e dissecação axilar(64, 65). A busca, na melhora da assistência a essas mulheres, pelos profissionais de saúde, deve ser ponto central no programa de tratamento e a qualidade de vida é um aspecto importante a ser mensurado, pois avalia as várias dimensões da doença e cria parâmetros para práticas assistenciais cotidianas nos serviços de saúde(66). Na avaliação da qualidade estética as ferramentas podem ser subjetivas ou objetivas. Abordagens objetivas variam consideravelmente em foco e complexidade, por exemplo, avaliação da retração do mamilo, contorno da mama, medidas de assimetria do mamilo e da mama, avaliação da ptose, sendo de difícil mensuração. A única ferramenta objetiva validada na literatura consiste no software BCCT.core. Ferramentas subjetivas de avaliação, tanto o paciente quanto uma terceira pessoa avaliam os resultados. Possibilidades subjetivas para descrever os resultados estéticos vão desde um simples questionário de avaliação global, até questionários mais complexos, que tentam diferenciar aspectos da mama, como tamanho, coloração, forma, forma do mamilo e cicatrizes(67). O BCTOS (Breast Cancer Treatment Outcome Scale) foi escrito para avaliar de forma subjetiva os resultados estéticos e funcionais após o tratamento do câncer de mama, através de itens que contêm questões sobre o estado funcional, estado cosmético, dor específica da mama e edema, contendo vinte e dois itens. Os pacientes são instruídos a avaliar cada item do questionário através de uma escala com pontuação de um a quatro, comparando a mama tratada com a não tratada (1= nenhuma diferença a 4= grande diferença)(68, 69). Neste observou-se que a dor específica da mama relacionados com o tratamento, ultrapassam a importância do resultado cosmético em relação a qualidade de vida. Apesar disso, a aparência da mama após cirurgia conservadora está significativamente associada com resultados psicossociais e mulheres com grande assimetria de mama são mais propensas a apresentarem um estado psicossocial pior do que aquelas com mínima assimetria(69, 70). Em pacientes submetidas a tratamento conservador associado a radioterapia o BCTOS se mostrou efetivo(71). Da mesma forma ao se comparar o BCTOS e o QLQ-BR23, observou-se que significantes magnitudes de correlação entre os dois questionários, mostrando-se efetivo na população alemã(68). Apesar de não ser de domínio público, o presente questionário foi fornecido ao coordenador do presente projeto, visando tradução e validação para a língua portuguesa, podendo se tornar público após tradução. Outros questionários constituem o MBROS e o BREAST-Q, porém estes não são de domínio público. 1.3. Software Há limitado número de softwares disponíveis que tentam avaliar as assimetrias mamárias e as sequelas do tratamento do câncer de mama, sendo que estes apresentam função específica e nem todos são de domínio público. O BCCT.core (Breast Cancer

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.461.651

Conservative Treatment Cosmetic Results) avalia a simetria mamária, transformando-a em números, e ao comparar seus resultados com a avaliação de especialistas, observou-se grande correlação(72, 73). O resultado estético do BCTOS foi comparado com ao BCCT.core, apresentando uma concordância elevada, porém as pacientes apresentaram uma taxa mais elevada de resultados positivos em relação ao software(74). O BCCT.core apresenta o inconveniente de não ser de domínio público, sendo utilizado apenas em pesquisas. Neste contexto apesar de inúmeras tentativas com os autores, não foi possível a aquisição deste software. O software Fisimetrix é um software nacional, desenvolvido com o objetivo realizar avaliação postural-ortopédica através de imagens fotográficas, utilizando medidas e ângulos, fornecendo valores em graus de amplitude de movimento das articulações selecionadas. Não foi encontrado publicações (PubMed e LILACS) que descrevam o uso do software Fisimetrix, porém há limitados estudos institucionais com o uso do Fisimetrix(75), sendo o mesmo de baixo custo e fácil manuseio.

HIPÓTESE:

Há elevada correlação entre as respostas qualitativas do questionário de qualidade de vida BCTOS com avaliação objetiva.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO:

- Traduzir e validar para a língua portuguesa/Brasil o questionário de qualidade de vida BCTOS;
- Avaliação quantitativa das principais sequelas relacionados ao tratamento do câncer de mama, isto é, simetria mamária, alteração na força, mobilidade e linfedema.

OBJETIVO SECUNDÁRIO:

- Tradução, retro-tradução e validação do questionário de qualidade de vida BCTOS em população brasileira, visando avaliação da qualidade de vida na cirurgia conservadora da mama;
- Aplicação do questionário QLQ-30, QLQ-BR23 e BCTOS, visando comparação de resultados;-
- Comparação de instrumentos quantitativos e qualitativos;
- Publicação.
- Transformação do Software baseado no Frustum de uso Desktop para avaliação volumétrica do membro superior para a plataforma JAVA e validação do mesmo com a inclusão de mais 150 pacientes.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.461.651

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

Os riscos serão mínimos. Trata-se de um estudo visando avaliação de um questionário de qualidade de vida em comparação a métodos diagnósticos objetivos, não havendo intervenção. Será mantida a confidencialidade da paciente no estudo, sendo apresentados apenas os resultados globais.

BENEÍCIOS:

A tradução e validação do questionário de qualidade de vida para a língua portuguesa, associado as exames diagnósticos, pode representar um método efetivo de avaliação de outras mulheres.

A identificação de novos pacientes com linfedema determinará encaminhamento para o tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A presente submissão trata-se de E5 ao projeto para aprovação dos seguintes documentos:

- Folha_Rosto_Adendo_Linfedema.pdf;
- Emenda_TCLE_TCM_Linfedema.pdf;
- Emenda_TCM_Linfedema.pdf;
- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1057039_E5.pdf

A presente Emenda propõe a inclusão de 150 participantes com a justificativa de "... validar instrumento criado junto ao projeto inicial. No projeto inicial, foi criado um software a partir do Frustrum cilíndrico, baseado na plataforma Web. Nesta Emenda, será avaliado os membros superiores de 150 pacientes, visando validação do software. Desta forma esta Emenda avaliará exclusivamente aspectos relacionados ao linfedema". O pesquisador apresenta TCLE para os 150 participantes que participarão da fase de avaliação do linfedema, além da adequação da folha de rosto com a inclusão dos 150 paticipantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram adequadamente apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem óbices éticos.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.461.651

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos analisou o(s) seguinte(s) documento(s) do projeto 782/2014, e:

- Aprovou a emenda ao estudo, submetida em 03/01/2018;

Após análise do(s) documento(s) supracitado(s), o Comitê faz a seguinte recomendação:

- O Estudo deve Continuar;
- O Estudo dever ser Interrompido;
- O Estudo está Finalizado;
- Solicita-se Esclarecimento;

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_105703_9_E5.pdf	03/01/2018 21:46:11		Aceito
Outros	Emenda_TCM_Linfedema.pdf	03/01/2018 21:44:13	René Aloisio da Costa Vieira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Emenda_TCLE_TCM_Linfedema.pdf	03/01/2018 21:43:38	René Aloisio da Costa Vieira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_Adendo_Linfedema.pdf	29/12/2017 14:04:08	René Aloisio da Costa Vieira	Aceito
Outros	CEP_TCM.pdf	30/11/2015 20:46:41	René Alosio da Costa Vieira	Aceito
Outros	Emenda2_TCM.pdf	30/11/2015 20:46:17	René Alosio da Costa Vieira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_TCM_v12.pdf	30/11/2015 20:45:42	René Alosio da Costa Vieira	Aceito
Outros	NAP Mabin_René.pdf	04/07/2015 15:37:09		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Relatório 7822014.pdf	04/07/2015 15:30:32		Aceito
Outros	Formulário Emenda TCM v2.pdf	05/05/2015 20:20:34		Aceito

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.461.651

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto TCM v11.pdf	05/05/2015 20:19:53		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE TCM v3.pdf	05/05/2015 20:19:21		Aceito
Outros	Justificativa Emenda TCM v2.pdf	03/05/2015 20:45:08		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE _v2.pdf	28/04/2015 22:00:10		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto 10.2.pdf	22/02/2015 12:29:36		Aceito
Outros	Formulário Emenda MESS.pdf	22/02/2015 12:27:03		Aceito
Outros	Justificativa Emenda 2015.pdf	22/02/2015 12:25:48		Aceito
Outros	Carta de Resposta às Pendências.pdf	23/04/2014 23:19:48		Aceito
Outros	Pendência.pdf	23/04/2014 23:19:24		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto v9.2.pdf	17/04/2014 11:58:32		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Anexo 6 TCLE BCTOS 1.1.pdf	17/04/2014 11:57:45		Aceito
Outros	Cadastro Institucional.pdf	08/03/2014 20:33:49		Aceito
Outros	CEP_Declarações.pdf	08/03/2014 19:51:33		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE
BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO
XII



Continuação do Parecer: 2.461.651

BARRETOS, 08 de Janeiro de 2018

Assinado por:
Maicon Fernando Zanon da Silva
(Coordenador)

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br

Anexo B - Ficha de coleta de dados

1	Identificação	1	
2	Nome	2	
3	Registro Hospitalar	3	
4	Idade	4	
5	Data de nascimento: /__/__/____/	5	
6	Peso (Kg)	6	
7	Altura (cm)	7	
8	Data do início do tratamento: /__/__/____/	8	
9	Escolaridade: (0) Analfabeto (1) Primeiro grau incompleto (2) Primeiro grau completo (2) Segundo Grau (3) Terceiro grau	9	
10	Anos de escolaridade	10	
11	Tipo de cirurgia da mama: (1) Quadrantectomia clássica; (2) retalho dermoglandular; (3) Pedículo superior; (4) Pedículo inferior; (5) Mastectomia simples; (6) Mastectomia Poupadora de pele ou mamilo; (7) Mastectomia Radical modificada; (8) Mastectomia radical; (9) outro: _____	11	
12	Tipo de cirurgia axilar: (1) Ausente (2) Linfonodo sentinela (3) LS+ linfadenctomia axilar (4) Linfadenectomia axilar (9) Ign	12	
13	Cirurgia oncoplástica: (0) ausente (1) presente	13	
14	Data da 1ª cirurgia: /__/__/____/	14	
15	Submetida a simetrização mamária: (0) ausente (1) concomitante (3) tardia	15	
16	Data da 2ª cirurgia: /__/__/____/	16	
Informações relevantes			
17	Radioterapia sob a mama: (0) Ausente (1) Presente	17	
18	Boost: (0) Ausente (1) Presente	18	
19	RXT fossa supraclavicular: (0) Ausente (1) Presente	19	
20	Data do término da Radioterapia: /__/__/____/	20	
21	Outro informação relevante: _____ _____	21	

22	Linfedema: (0) ausente (1) ausente atual e descrito no prontuário no passado (2) presente atual e descrito no prontuário (3) presente, nunca descrito no prontuário	22	
23	Membro tratado: (1) Direito (2) Esquerdo	23	
24	Membro dominante: (1) Direito (2) Esquerdo	24	
Avaliação do linfedema			
25	Perimetria MSD Braço 25cm	25	
26	Perimetria MSD Braço 20cm	26	
27	Perimetria MSD Braço 15cm	27	
28	Perimetria MSD Braço 10cm	28	
29	Perimetria MSD Braço 5cm	29	
30	Perimetria MSD olecrano	30	
31	Perimetria MSD antebraço 5 cm	31	
32	Perimetria MSD antebraço 10 cm	32	
33	Perimetria MSD antebraço 15 cm	33	
34	Perimetria MSD antebraço 20 cm	34	
35	Perimetria MSD antebraço 25 cm	35	
36	Perimetria MSE Braço 25cm	36	
37	Perimetria MSE Braço 20cm	37	
38	Perimetria MSE Braço 15cm	38	
39	Perimetria MSE Braço 10cm	39	
40	Perimetria MSE Braço 5cm	40	
41	Perimetria MSE olecrano	41	
42	Perimetria MSE antebraço 5 cm	42	
43	Perimetria MSE antebraço 10 cm	43	
44	Perimetria MSE antebraço 15 cm	44	
45	Perimetria MSE antebraço 20 cm	45	
46	Perimetria MSE antebraço 25 cm	46	
47	Volumetria mão direita	47	
48	Volumetria mão esquerda	48	

49	Volumetria membro superior direito	49	
50	Volumetria membro superior esquerdo	50	
51	Site-Volumetria membro superior direito	51	
52	Site-Volumetria membro superior esquerdo	52	
53	Bioimpedância valor	53	
Linfedema BCTOS (linfedema subclínico)			
<p>Nós estamos interessados na sua avaliação em relação a aparência e funcionamento de seu braço, desde a sua cirurgia da mama. Por favor, dentre as quatro opções de resposta, escolha uma delas.</p> <p>1 = nenhuma diferença; 2 = leve diferença; 3= moderada diferença; 4= grande diferença</p>			
52	Peso no Braço (1) I (2) II (3) III (4) IV (9) Ign	52	
53	Ajuste da manga da camisa (1) I (2) II (3) III (4) IV (9) Ign	53	
54	Inchaço no braço (1) I (2) II (3) III (4) IV (9) Ign	54	
Considerações Finais			
56	Data da avaliação: /___/___/____/	56	

Anexo C -Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participação em pesquisa

TÍTULO DO ESTUDO:

Tratamento conservador do câncer de mama. Validação de instrumentos de avaliação quantitativa e qualitativa.

PESQUISADORES:

René Aloisio da Costa Vieira; Fabiola Cristina Brandini da Silva; Almir José Sarri

O QUE É ESTE DOCUMENTO?

Você está sendo convidado(a) a participar deste estudo que será realizado no Hospital de Câncer de Barretos - Fundação Pio XII. Este documento é chamado de “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” e explica este estudo e qual será a sua participação, caso você aceite o convite. Este documento também fala os possíveis riscos e benefícios se você quiser participar, além de dizer os seus direitos como participante de pesquisa. Após analisar as informações deste Termo de Consentimento e esclarecer todas as suas dúvidas, você terá o conhecimento necessário para tomar uma decisão sobre sua participação ou não neste estudo. Não tenha pressa para decidir. Se for preciso, leve para a casa e leia este documento com os seus familiares ou outras pessoas que são de sua confiança.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO FEITO?

O presente estudo projeto procura avaliar em pacientes tratadas de câncer de mama, uma das sequelas relacionadas ao tratamento, o linfedema.

O QUE ESTE ESTUDO QUER SABER?

Este estudo procurará avaliar a possibilidade da presença de linfedema, avaliado através de diferentes métodos de avaliação das diferenças entre os membros superiores, diferenças estas de volume (volumetria), de tamanho da circunferência (perimetria) e do acúmulo de líquidos (bioimpedância). O mesmo também procura avaliar a efetividade de um programa de computador criado no Hospital de Câncer de Barretos, com o objetivo de avaliar o volume do membro superior.

O QUE ACONTECERÁ COMIGO DURANTE O ESTUDO?

Caso você aceite a participar do estudo, você será encaminhada a Fisioterapia, onde serão realizadas algumas perguntas relacionadas a presença ou ausência de inchaço no seu braço. Neste local serão realizadas medidas em seu membro superior utilizando uma fita métrica, eletrodos nos membros para avaliar a possibilidade de inchaço (bioimpedância) além da colocação do mesmo em um recipiente com água para avaliar o volume de deslocamento da água.

HAVERÁ ALGUM RISCO OU DESCONFORTO SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?

Os procedimentos que serão realizados não envolvem desconforto, sendo utilizados na prática clínica, porém neste estudo estarão agrupadas, visto que múltiplas avaliações serão realizadas. O sigilo de seus dados será mantido, visto que o objetivo é avaliar dados de tudo o grupo. Assim, os riscos deste estudo são mínimos

HAVERÁ ALGUM BENEFÍCIO PARA MIM SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?

Caso seja diagnosticado a presença de linfedema, você será encaminhada ao ambulatório da Fisioterapia. Nas pacientes onde o linfedema não esteja presente, os dados nos auxiliarão na comparação global das pacientes, e na validação do software relacionado a avaliação do volume dos membros superiores, não trazendo benefícios diretos a você, porém esta pode gerar benefícios a outras pessoas.

QUAIS SÃO AS OUTRAS OPÇÕES SE EU NÃO PARTICIPAR DO ESTUDO?

Caso você não deseje participar do estudo, nada ocorrerá em relação ao seu tratamento.

A PESQUISA PODE SER SUSPensa?

O estudo somente poderá ser suspenso após a anuência do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos (CEP) e/ou da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), se for o caso, que aprovou a realização da pesquisa, a menos que o encerramento se dê por razões de segurança. Nesse caso, o estudo poderá ser descontinuado sem prévia análise do CEP. Contudo, o pesquisador deve notificar o CEP e/ou a CONEP sobre a suspensão definitiva do estudo.

QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS SE EU QUISER PARTICIPAR DO ESTUDO?

Você tem direito a:

- 1) Receber as informações do estudo de forma clara;
- 2) Ter oportunidade de esclarecer todas as suas dúvidas;
- 3) Ter o tempo que for necessário para decidir se quer ou não participar do estudo;
- 4) Ter liberdade para recusar a participação no estudo, e isto não trará qualquer de problema para você;
- 5) Ter liberdade para desistir e se retirar do estudo a qualquer momento;
- 6) Ter assistência a tudo o que for necessário se ocorrer algum dano decorrente do estudo, de forma gratuita, pelo tempo que for preciso;
- 7) Ter direito a reclamar indenização se ocorrer algum dano decorrente do estudo;
- 8) Ser ressarcido pelos gastos que você e seu acompanhante tiverem por causa da participação na pesquisa, como por exemplo, transporte e alimentação;
- 9) Ter acesso aos resultados dos exames realizados durante o estudo, se for o caso;

- 10) Ter respeitado o seu anonimato (confidencialidade);
- 11) Ter respeitada a sua vida privada (privacidade);
- 12) Receber uma via deste documento, assinada e rubricada em todas as páginas por você e pelo pesquisador;
- 13) Ter liberdade para não responder perguntas que incomodem você;

O QUE ACONTECERÁ COM O MATERIAL QUE FOR COLETADO DE MIM?

Neste estudo não serão coletados materiais biológicos, e simplesmente dados relacionados a suas características, o tratamento realizado previamente e como você está em relação ao volume dos membros superiores.

SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE OS MEUS DIREITOS OU QUISER FAZER UMA RECLAMAÇÃO, COM QUEM EU FALO?

Fale diretamente com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos. Este comitê é formado por pessoas que analisam a parte ética dos estudos e autorizam ele acontecer ou não. Você pode entrar em contato com este Comitê por telefone (tel: (17) 3321-0347 ou (17) 3321-6600 - ramal 6647), e-mail (cep@hcancerbarretos.com.br) carta (Rua Antenor Duarte Vilela, 1331, Instituto de Ensino e Pesquisa, 14784-057) ou pessoalmente. O horário de atendimento é de 2ª a 5ª feira, das 8h00 às 17h00, e 6ª feira, da 8h00 às 16h00. O horário de almoço é de 12h00 às 13h00.

SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE O ESTUDO, COM QUEM EU FALO?

Fale diretamente com o pesquisador responsável. As formas de contato estão abaixo:

Nome do pesquisador: René Aloisio da Costa Vieira; Fabiola Cristina Brandini Silva; Almir José Sarri.

Formas de contato: No caso de Dúvidas entrar em contato com os pesquisadores principais no Hospital de Câncer de Barretos, junto ao Departamento de Fisioterapia, 017-3321.6600, ramal 6839.

CAMPO DE ASSINATURAS

Nome por extenso do participante de pesquisa
ou do representante legal

Data

Assinatura

Nome por extenso do pesquisador

Data

Assinatura

Nome por extenso da testemunha imparcial
(para casos de analfabetos, semianalfabetos ou
portadores de deficiência visual)

Data

Assinatura

Anexo D- Cálculo amostral

[🏠](#) » [Sample Size Calculator](#)
[Sample Size Calculator \(web\)](#)

Sensitivity/Specificity - Estimation	
Expected sensitivity:	<input type="text" value="0.508"/>
Expected specificity:	<input type="text" value="0.931"/>
Prevalence of disease (p):	<input type="text" value="0.213"/>
Precision (= expected):	<input type="text" value="0.10"/>
Confidence level 100(1 - α):	<input type="text" value="95"/> %
Expected dropout rate:	<input type="text" value="2"/> %
<input type="button" value="Calculate"/> <input type="button" value="Redefinir"/>	
Sample size for sensitivity, $n_{sen} =$	<input type="text" value="451"/>
Sample size for specificity, $n_{spec} =$	<input type="text" value="32"/>
Final sample size (largest), $n =$	<input type="text" value="451"/>
Final sample size (with 2% dropout), $n_{drop} =$	<input type="text" value="461"/>

Formula reference:

Buderer, N. M. F. (1996). Statistical methodology: I. Incorporating the prevalence of disease into the sample size calculation for sensitivity and specificity. *Academic Emergency Medicine*, 3(9), 895-900.

Suggested reference:

APA: Arifin, W. N. (2022). Sample size calculator (web). Retrieved from <http://wnarifin.github.io>

Vancouver: Arifin WN. Sample size calculator (web) [Internet]. 2022 [cited 19 July 2022]. Available from: <http://wnarifin.github.io>

Anexo E- Apresentação e publicação no BBCS-2021

MASTOLOGY

Official Journal of the Brazilian Society of Mastology

Volume 31, Supplement 1, 2021

ISSN 2594-5394



<https://doi.org/10.29289/259453942021V31S1027>

VOLUMETRIC EVALUATION OF UPPER LIMB FOR THE BREAST CANCER ASSOCIATED LYMPHEDEMA

Fabiola Cristina Brandini Silva¹, Almir José Sarri¹, Jonathas José Silva¹, Idam Oliveira-Junior¹, René Aloisio Costa Vieira¹

¹Hospital de Câncer de Barretos, Barretos – (SP), Brazil

Introduction: Lymphedema is one of the main complications associated with the treatment of breast cancer. Multiple methodologies can be used in the diagnosis of lymphedema. A simple and clean, easy methodology is lacking, aiming to correlate with the findings of volumetry. **Objectives:** To evaluate different methodologies for the evaluation of indirect volumetry, by calculating the Frustrum and potential cutoff points related to direct volumetry. **Methods:** Study approved by the Ethics Committee under number 782/2014. A cross-sectional study with prospective collection, diagnostic evaluation, performed in patients with breast cancer undergoing surgical treatment of the breast. The participants were subjected to evaluations of the upper limbs using volumetry (total limb and hand), cylindrical and radial perimetry for diagnosis of lymphedema at equidistant points every 5 cm (V10) and 10 cm (V6). One software was created based on the cylindrical and diametrical measurements of the upper limbs. Concomitant upper limb and hand volumetry was performed, with a difference of 200 mL in volume being considered a lymphedema. The formula $VFC=h(C12+C1C2 + C22)/12\pi$ was used for the cylindrical Frustrum (VFC), and for the elliptical Frustrum (VFE) the formula $VFE= (L\pi/3)A2B-a2b)/(A-a)$ was used. To compare the agreement of the volumes, the Interclass Correlation Index was used. In order to equalize values associated with volumetry, the ROC curve was used. Grant from FAPESP project no. 2014 08197-0 and Institutional IEP/HCB no 5/2017. **Results:** 300 patients were evaluated. With regard to VFE, the result was not adequate in 25.5% in the V10 assessment and in 8.9% in the V6. The correlation between the difference in volume in total volume and the difference in volume without hands was excellent (ICC = 0.993). The difference of the risk member was compared with the contralateral of the VC10 and VC6 volumes with hand and VC10 and VC6 without the hand, the intra-class correlation coefficients were 0.840, 0.878, 0.835, 0.878, respectively. The presence or absence of the hand did not change the correlation, given the difference in volume (dV). Considering the difference in volume of the limbs of 200 mL, in the VFC formula dVC6 this value corresponded to 108.79 mL, with a sensitivity of 88.9, specificity of 87.3 and accuracy of 87.7; and in the VFC dVC10 formula this value was 96.9 mL, with a sensitivity of 92.1, specificity of 85.7 and accuracy of 87. **Conclusions:** The use of cylindrical Frustrum proved to be satisfactory, and different cutoff points should be used in clinical practice. The creation of the software facilitates the evaluation because it is a clean and reproducible methodology.

MASTOLOGY

Official Journal of the Brazilian Society of Mastology

Volume 33, 2023

ISSN 2594-5394



<https://doi.org/10.29289/259453942023V33S1025>

Evaluation of upper limb lymphedema using spectroscopic bioimpedance in a Brazilian population

René Aloisio da Costa Vieira¹, Fabiola Cristina Brandini da Silva Tozzo¹, Almir José Sarri², Cristiano de Pádua Souza¹, Marco Antônio Oliveira²

¹Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brazil.

²Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brazil.

Objective: Upper limb lymphedema secondary to breast cancer treatment is a disabling, chronic, and often incurable sequel, resulting from lymphatic insufficiency. There are several methodologies for diagnosing lymphedema, such as volumetrics (considered the gold standard), perimetry (the method most used in clinical practice due to its ease of application), perometry, lymphoscintigraphy, and computed tomography, which are high-cost equipment and are not superior to other methods, and spectroscopic bioimpedance (BIS), which allows the early diagnosis of lymphedema. Early detection is related to lower costs in the treatment of this comorbidity and less impact on the quality of life of these women; however, there are still no studies using BIS to assess lymphedema in the Brazilian population. The aim of this study was to analyze the validity of BIS as a method for diagnosing lymphedema in Brazilian women undergoing treatment for breast cancer and compare it with other methods. **Methodology:** A cross-sectional prospective study was carried out at Hospital de Amor, evaluating 462 women undergoing treatment for breast cancer, from May 2015 to January 2021. Lymphedema was evaluated using different methodologies. BIS results were compared with direct volumetry. L-Dex[®] technology/BIS equipment from ImpediMed[®] was acquired using FAPESP grant under the number 2014 08197-0. The study was approved by the local ethics committee under the numbers 782/2014 and CAAE 28140214.1.0000.5437. **Results:** When comparing patients with lymphedema diagnosed by direct volumetry with those diagnosed by BIS, BIS did not diagnose lymphedema in 52 of the 93 patients with lymphedema. BIS sensitivity was 44.1%, specificity 95.4%, PPV was 70.7%, NPV was 87% and Kappa was 0.459. When performing the ROC curve between BIS and volumetry, a good area under the curve was obtained (AUC=0.75) and a possible cutoff point of L-Dex[®] 37.35 with a sensitivity of 57%, a specificity of 90.9%, and kappa value=0.489. **Conclusion:** BIS showed low sensitivity and concordance and did not prove to be a valid method for diagnosing lymphedema in Brazilian women.

Keywords: lymphedema; ROC curve; prospective study; breast neoplasms.

Evaluation of upper limb lymphoedema and diagnostic accuracy of bioimpedance spectroscopy. A comprehensive validation in a Brazilian population

Fabiola C Brandini da Silva Tozzo^{1,a} , Almir José Sarri^{2,b} , Willian Eduardo Pirola^{1,c} , Uliana Basilio Cardoso da Silva^{2,d} , Marco Antonio de Oliveira^{3,e} , Cristiano de Pádua Souza^{1,f}  and René Aloisio da Costa Vieira^{1,4,g} 

¹Post-Graduate Program, Barretos Cancer Hospital, São Paulo 14784-400, Brazil

²Department of Physical Therapy, Barretos Cancer Hospital, São Paulo 14784-390, Brazil

³Center of Epidemiology and Biostatistics, Barretos Cancer Hospital, São Paulo 14784-400, Brazil

⁴Department of Breast Cancer, Barretos Cancer Hospital, São Paulo 14784-400, Brazil

^a<https://orcid.org/0000-0002-7804-9053>

^b<https://orcid.org/0000-0001-9184-584X>

^c<https://orcid.org/0000-0003-3372-2504>

^d<https://orcid.org/0009-0003-0162-0615>

^e<https://orcid.org/0000-0001-6879-2778>

^f<https://orcid.org/0000-0002-6412-8041>

^g<https://orcid.org/0000-0003-2014-9016>

Abstract

Lymphoedema is a complication of breast cancer treatment. Its early diagnosis is related to a good prognosis for lymphoedema treatment. The bioimpedance spectroscopy (BIS) evaluates changes in extracellular fluid. The objective of our study was to evaluate the validity, agreement and accuracy of BIS in the diagnosis of breast cancer-related lymphoedema in a Brazilian population.

Methods: This is a prospective, cross-sectional study of a convenience sample of 462 women who underwent surgical treatment for breast cancer (mastectomy or breast-conserving treatment). The validity, agreement and accuracy were performed comparing BIS (lymphoedema index (L-DEX) ≥ 6.5 or 10) with volumetry by water displacement, which is the gold standard for evaluating lymphoedema. Receiver operating characteristic curve was performed. Additionally, other methods like perimetry and indirect volumetry of the upper limbs were compared with water displacement volumetry (direct volumetry), and the BIS were compared with subjective evaluation.

Results: Considering L-DEX ≥ 10 the sensitivity of the BIS was 44.1%, specificity 95.4%, positive predictive value (PPV) was 70.7%, negative predictive value (NPV) was 87% and kappa was 0.459. The BIS with L-DEX ≥ 6.5 , the sensitivity, specificity, PPV, NPV and kappa were 57%, 88.5%, 55.8%, 89% and 0.452, respectively. Area under curve was 0.724 and a possible cut-off point of L-DEX ≥ 7.35 with sensitivity of 57%, specificity of 90.7% and kappa value = 0.489.

Conclusion: Although BIS was significantly associated with the subjective evaluation of lymphoedema, it showed low sensitivity and agreement and moderate correlation when

Correspondence to: Fabiola C Brandini da Silva Tozzo

Email: fab_cbs@yahoo.com.br

ecancer 2023, 17:1649

<https://doi.org/10.3332/ecancer.2023.1649>

Published: 18/12/2023

Received: 13/09/2023

Publication costs for this article were supported by ecancer (UK Charity number 1176307).

Copyright: © the authors; licensee ecancermedicalscience. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

used as a method for diagnosing the condition. Thus, it is not the most valid method for evaluating lymphoedema. In addition, it was not the most accurate method when compared with other objective evaluation tools. Public health resources are scarce and must be used consciously. The knowledge that BIS is not a more accurate method than other, lower-cost instruments allows for better targeting of these resources.

Keywords: *breast neoplasm, lymphoedema, diagnosis, bioelectric impedance, ROC curve*

Background

Upper limb lymphoedema secondary to breast cancer treatment is a disabling, chronic and incurable sequelae caused by lymphatic insufficiency. Its incidence, at 12 months, is approximately 3% in patients who undergo sentinel lymph node (SLN) biopsy and 20% in patients who undergo axillary lymphadenectomy [1, 2]. Breast cancer-related lymphoedema (BCRL) is a time dependent event [3] and its prevalence ranges from 6% to 49%, and the cumulative incidence over 10 years is 41.1% [1, 2]. The main factors associated with the risk of lymphoedema secondary to breast cancer are axillary lymphadenectomy, radiotherapy in the drainage chain, including the supraclavicular fossa, mastectomy, presence of affected lymph nodes, body mass index (BMI), trauma and infection in the arm [3].

The clinical diagnosis of BCRL is based on the report of a patient who often complains of a swollen arm, weight gain and difficulty moving; however, 18% of patients with BCRL are asymptomatic [4]. The diagnosis can be complemented by different objective methodologies, such as volumetry, perimetry, perometry and bioimpedance spectroscopy (BIS) of the upper limb [4].

Volumetry, considered the gold standard for the evaluation of lymphoedema, can be assessed directly by water displacement (Archimedes principle), that is, the volume of water displaced is equal to the volume of the submerged object [5]. Another way of assessing lymphoedema by volumetry is indirectly by the frustum formula. Assuming that the upper limb can be approximated as a cone, the volume can be calculated, and one side can be compared with the other, thus measuring the difference in volume between them. Using the formula of a cylindrical cone $[V = h (C_1^2 + C_1C_2 + C_2^2) / 12\pi]$ [6, 7] and evaluating 10 points, best accuracy was associated with 96.7 mL [8]. Lymphoedema is also defined as a difference in circumference of the affected arm ≥ 2 cm compared to the unaffected side at one or more points [9, 10]. Another way to evaluate the volume of the limb is the perometer, a device that calculates the volume of the limb by means of infrared lamps inserted in a square frame. This optical scanner is moved along the extended limb, and the limb's volume is calculated using the shadows of the limb projected on this frame [11]. According to Levenhagen *et al* [12], its diagnostic property is not superior to other forms of evaluation, and the device is expensive, difficult to acquire and bulky.

The BIS measures the resistance of the extracellular fluid to the flow of an electric current through the tissues of the body, generating a score called the lymphoedema index (L-DEX). L-DEX is the ratio of the impedance of the extracellular fluid of the unaffected limb to that of the affected limb. The greater the volume of extracellular fluid, the lower the impedance to current flow and consequently the higher the L-DEX; thus, it has been used in the early detection of lymphoedema and monitoring of sequelae [13–15].

Comparing the multiple methods, the tape measure is the easiest method, and volumetry is the most reliable method, but it is necessary to build an adapted container, as proposed by Lette [16]. In the frustum method, several measurements of the limb are needed, associated with the use of formulas calculated using programs or a preconfigured spreadsheet [17]. Bioimpedance spectroscopic analysis is considered the most accurate method [13, 14], but it is associated with high costs.

Other equipment or imaging methods have also been considered in the characterisation of lymphoedema, such as computed tomography, magnetic resonance imaging, lymphoscintigraphy and tonometry. However, due to a lack of evidence, high costs or invasiveness, these tests are not recommended in clinical practice [12]. Lymphoscintigraphy is also considered an accurate gold standard, but it is not available for routine screening due to logistics and cost concerns [18].

It is important that the diagnosis of BCRL be performed as soon as possible since it is directly related to the success of the treatment of lymphoedema, since the disease has negative impacts on patient functionality and quality of life. The bioimpedance spectroscopic is a device

that is being studied for the evaluation of lymphoedema, as it evaluates changes in extracellular fluid. To date, no studies have evaluated the validity of the BIS as a tool for assessing lymphoedema in the Brazilian population who have undergone treatment for breast cancer.

The objective of our study was to evaluate the validity, agreement and accuracy of BIS in the diagnosis of BCRL in a Brazilian population, comparing it with water displacement volumetry (direct volumetry).

Materials and methods

This is a prospective, cross-sectional study of a convenience sample of 462 women who underwent surgical treatment for breast cancer (mastectomy or breast-conserving treatment) at the Women's Outpatient Clinic of the Barretos Cancer Hospital (HCB) – Pio XII Foundation, from May 2015 to January 2021.

The inclusion criteria for participation in the study were as follows: previous surgical treatment of the breast; surgical treatment of the axilla, i.e., axillary lymphadenectomy or SLN biopsy; completion of radiotherapy in a period equal to or greater than 12 months; and an Eastern Cooperative Oncology Group score of 0 and 1. Participants were not included if they had metastatic disease, bilateral breast cancer, lymphoedema involving large volumes (circumference greater than 47.5 cm) that prevented evaluation with direct volumetry, or cardiac implants (pacemaker or defibrillator), were undergoing chemotherapy, or were pregnant.

The present study was approved by the Research Ethics Committee of the Pio XII Foundation – HCB and is registered under number 782/2014 and CAAE 28140214.1.0000.5437. All patients were included in the study only after acceptance of and signing an informed consent form.

Sample

The incidence of BCRL is approximately 3% in patients who undergo SLN biopsy and 20% in patients who undergo axillary lymphadenectomy [2]. To reduce sampling bias, patients were selected at a ratio of one SLN biopsy for every three lymphadenectomies. The sample size was calculated according to the sensitivity and specificity of BIS in the detection of lymphoedema, according to the expressions suggested by Buderer [19], and performed using the online calculator available at <https://wnarifin.github.io/ssc/sssns.html>, accessed on 03/02/22.

For that calculation, the expected sensitivity (50.8%) and specificity (94%) values and prevalence of lymphoedema (21.3%) obtained in an interim sample were considered. A confidence level of 95% was also assumed for the confidence interval with a precision of $\pm 2\%$, thus yielding a sample size of 461 participants.

Assessment instruments

The participants underwent lymphoedema evaluation by BIS, volumetry, perimetry and self-report. Water displacement volumetry (direct volumetry) is the method adopted as the gold standard. In addition, sociodemographic data (age, weight, height, education and dominant limb) clinical data (date of initiation of treatment, pathological diagnosis, type of breast surgery, type of axillary surgery, data on radiotherapy and treated side) were collected. Weight in kilograms (kg) and height in metres (m) were obtained to calculate the BMI according to the formula: $BMI = \text{weight} / (\text{height} \times \text{height})$.

Bioimpedance spectroscopy

BIS was performed using an ImpediMed U400 device (Figure 1a) following the manufacturer's guidelines: the examination was conducted at least 12 hours after physical activity, 2 hours after caffeine ingestion and after the patient had emptied her bladder.

The patient was instructed to remove metal accessories and shoes and then lie down in the supine position on a stretcher. The electrodes were placed on the dorsum of the hands and right foot (Figure 1b) after the sites were cleaned with gauze moistened with 70% alcohol. Subsequently, bioimpedance measurements were performed. Lymphoedema was considered if $L\text{-DEX} \geq 10$ [20] or $L\text{-DEX} \geq 6.5$ [21, 22] (Figure 1c).

Perimetry

Perimetry was performed using an inelastic tape measure. The patient was placed in a sitting position with the upper limb being measured in shoulder flexion at 90° [23]. Circumference was measured using a tape measure, and measurements were taken every 5 cm, starting at the cubital fossa in both arms, until reaching the axillary line and ulnar styloid process as closely as possible. A difference of 2 cm between the circumference of the treated limb and the untreated limb in at least one of the measurements was considered indicative of lymphoedema [24].

Direct volumetry

Equipment manufactured by the Department of Clinical Engineering of the HCB, according to the instructions proposed by Lette [16], was used to evaluate the volume of the upper limbs by water displacement. With the patient positioned next to the equipment, she was asked to lower her arm at low speed up to the last marking made on her arm during perimetry, then to repeat the same procedure with the other limb. The water displaced by each arm was recorded using a millimetre-scale Becker container. Lymphoedema was defined as a difference in volume between the treated limb and the contralateral limb ≥ 200 mL [20, 22].

Indirect volumetry

To calculate the indirect volume, the cylindrical frustum formula [$V^{HR} = h (C_1^2 + C_1C_2 + C_2^2) / 12\pi$] was used. This formula uses the circumferences measured at two points (C_1 and C_2) and the distance (h) between these two points to estimate the volume of the segment. In the present study, the circumference measurements were taken every 5 cm, the same as the circumference measurements for perimetry. The limb volume is the sum of the volume of each segment.

Although we observed that 200 mL volumetry represents 96.7 mL [8] related to cylindrical frustum, we used current literature for comparison, which considers the difference of volume of 200 mL [20, 22] or 10% (volume of the affected limb/volume of the contralateral limb) [23].

Subjective evaluation

The subjective evaluation of lymphoedema by the patient was performed using three questions of the *Breast Cancer Treatment Outcome Scale (BCTOS)* questionnaire that refers to the domain of lymphoedema. The BCTOS evaluates the functional and cosmetic results after conservative breast cancer treatment. The questions regard the sensation of heaviness in the arm, swelling of the arm and adjustment of the sleeves of shirts. Patients are asked to compare the treated side with the contralateral side and graded the difference from 1 to 4, where 1 corresponds to no difference, 2 to slight difference, 3 to moderate difference and 4 to great difference [25]. Lymphoedema was considered to be any sensation of difference, whether slight, moderate or large.

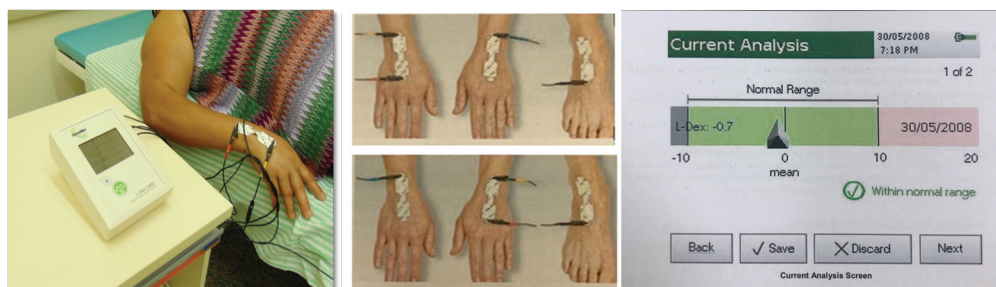


Figure 1. Bioimpedance spectroscopic. (a): Bioimpedance spectroscopic device ImpediMed, model U400. (b): Demonstration of the positioning of the electrodes on the hands and feet. (c): Demonstration of the spectroscopic bioimpedance analysis with the L-DEX value.

Statistical analysis

The study population was characterised using descriptive statistics, that is, the mean, standard deviation, minimum and maximum for quantitative variables and frequency for qualitative variables.

To evaluate the association of sociodemographic variables and clinical data with lymphoedema assessed by direct volumetry was used Pearson's chi-square test and for the variables that presented $p < 0.1$, multivariate logistic regression analysis was performed, with Wald's chi-square test considering p -value < 0.05 , odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI 95%).

For assessing the validity of BIS and other lymphoedema evaluation methods (indirect volumetry and perimetry), sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were calculated through comparison with direct volumetry (gold standard). To assess agreement, the kappa statistic was calculated.

The receiver operating characteristic (ROC) curve and the corresponding cut-off point (the point yielding the highest sensitivity and kappa values) were plotted.

To verify normality, the Kolmogorov–Smirnov test was used. None of the data from the present sample conformed to a normal distribution. To analyse the bivariate correlation between BIS and direct volumetry, the nonparametric Spearman correlation coefficient and intraclass correlation coefficient (ICC) were used.

The methods were compared using the *area under the curve* (AUC), in which an AUC equal to 1 indicates perfect sensitivity and specificity, whereas an AUC = 0.5 indicates poor sensitivity and specificity [26]. AUCs were compared according to their confidence intervals. If the intervals did not overlap, there was a significant difference between the curves.

Pearson's chi-square test was used to assess the association BIS with the subjective assessments and BMI; and direct volumetry, indirect volumetry, perimetry and BIS with BMI.

IBM SPSS software® v.25 was used for all calculations except for the comparison of the ROC curves, which was performed with Stata® software v.14.0. The significance level considered was 5%.

Results

Sociodemographic and clinical characteristics

The population of this study consisted of 462 women. The mean age of the participants was 57 years (SD \pm 9; minimum 25, maximum 87). Slightly more than a third had incomplete primary education (38.5%) or were obese with a BMI \geq 30 (33.4%), and the majority were right-handed (96.1%). Half had breast cancer on the right side, as shown in [Table 1](#).

Regarding the characteristics of breast cancer and its treatment, 392 (89.5%) participants had invasive ductal carcinoma, 373 (81.3%) underwent quadrantectomy, 265 (57.7%) underwent axillary lymphadenectomy and 88 (19.2%) underwent SLN biopsy that progressed to lymphadenectomy, for a total of 353 lymphadenectomies (76.9%). Most patients did not undergo radiotherapy to the supraclavicular fossa. There was a statistically significant association between lymphoedema and the clinical variables BMI, armpit surgery and supraclavicular radiotherapy, as shown in [Table 1](#).

A multivariate analysis was performed with the variables BMI and armpit surgery. In the BMI classification into underweight, normal, overweight and obese there was no significance, however, when classified into obese and non-obese, obese patients have a 2.32-fold increased risk of developing lymphoedema. In relation to armpit surgery, performing lymphadenectomy increases the chance of having lymphoedema by 7.77 times, as shown in [Table 2](#).

Table 1. Sociodemographic factors and clinical data and the association with lymphoedema diagnosed by water displacement volumetry.

Variable	Category	N	%	Lymphoedema		p-value
				Positive N (%)	Negative N (%)	
Education	Illiterate	13	2.8	2 (18.2)	9 (81.8)	0.456
	Incomplete elementary school	178	38.5	28 (22.8)	95 (77.2)	
	Completed first degree	80	17.3	28 (23.1)	93 (76.9)	
	High school	114	24.7	11 (13.3)	72 (86.7)	
	Higher education	77	16.7	24 (19.8)	97 (80.2)	
BMI	Underweight (<18.5)	6	1.3	0 (0)	6 (100)	0.001
	Normal (18.5–24.9)	125	27.3	14 (11.25)	111 (88.8)	
	Overweight (25–29.9)	174	38.0	32 (18.4)	142 (81.6)	
	Obese	153	33.4	47 (30.7)	106 (69.3)	
Limb at risk	Right	231	50	54 (23.5)	176 (76.5)	0.104
	Left	231	50	39 (17)	190 (83)	
Dominant limb	Right	441	96.1	87 (19.7)	354 (80.3)	0.225
	Left	18	3.9	6 (33.3)	12 (66.7)	
Histology	DCIS	25	5.7	4 (16)	21 (84)	0.444
	Invasive ductal carcinoma	392	89.5	77 (19.6)	315 (80.4)	
	Invasive lobular carcinoma	17	3.9	4 (23.5)	13 (76.5)	
	Other	4	0.9	2 (50)	2 (50)	
Type of breast surgery	Quadrantectomy	373	81.3	73 (19.6)	300 (80.4)	0.520*
	Radical or modified mastectomy	62	13.5	14 (22.6)	48 (77.4)	
	Skin or nipple-sparing mastectomy	11	2.4	3 (27.3)	8 (72.7)	
	Simple mastectomy	9	1.9	1 (11.1)	8 (88.9)	
	Other	4	0.9	2 (50)	2 (50)	
Armpit surgery	SLN biopsy	106	23.1	4 (3.8)	102 (96.2)	<0.001
	SLN biopsy + lymphadenectomy	88	19.2	20 (22.7)	68 (77.3)	
	Lymphadenectomy	265	57.7	69 (26)	196 (74)	
Boost radiotherapy	Performed	309	67.6	25 (16.9)	123 (83.1)	0.217
	Not performed	148	32.4	68 (22)	241 (78)	
Supraclavicular radiotherapy	Performed	172	37.6	48 (16.8)	237 (83.2)	0.022
	Not performed	285	62.4	45 (26.2)	127 (73.8)	

BMI = Body mass index; DCIS = ductal carcinoma *in situ*; SLN = sentinel lymph node

*For this analysis, the SLN biopsy + lymphadenectomy groups were grouped with the lymphadenectomy alone group

Evaluation of lymphoedema

Three participants did not undergo direct volumetry because they had injuries in the upper limb. One patient had burn blisters, and two had cuts.

Regarding the objective assessment tools for lymphoedema, direct volumetry, indirect volumetry, perimetry, L-DEX ≥ 10 and L-DEX ≥ 6.5 , lymphoedema was present in 93 (20.1%), 131 (28.4%), 141 (30.5%), 59 (12.8%) and 96 (20.8%) women, respectively, as shown in [Table 3](#).

In the subjective evaluations of lymphoedema as described by the participants who regarded a mild to great difference between the limbs, of the 462 women, 196 (42.4%) felt a difference in arm weight, 167 (36.1%) felt a difference in the fit of their shirts and 163 (35.3%) felt a difference in arm swelling ([Table 3](#)).

Validity and agreement of BIS

When comparing patients with lymphoedema diagnosed by direct volumetry with those diagnosed by BIS with L-DEX ≥ 10 , BIS did not diagnose lymphoedema in 52 of the 93 patients with a volume difference ≥ 200 mL in the upper limbs, resulting in moderate agreement between the methods with a kappa value = 0.459.

When comparing patients with lymphoedema diagnosed by direct volumetry with those diagnosed by BIS with L-DEX ≥ 6.5 , 40 of the 93 patients with lymphoedema had L-DEX < 6.5 , resulting in moderate agreement with a kappa value = 0.452 ([Tables 4 and 5](#)).

For L-DEX ≥ 10 , the sensitivity and specificity of BIS were 44.1% and 95.4%, respectively, while if L-DEX ≥ 6.5 , the corresponding values were 57% and 88.5%, respectively. For the lower threshold, there was a slight increase in sensitivity; however, there was a decrease in specificity and a slight decrease in the kappa value, as shown in [Table 5](#).

Correlation of BIS and volumetry

When evaluating the correlation between BIS and volumetry using the ICC, we observed a moderate correlation with an α -Cronbach value of 0.703 (95% CI = 0.643–0.753).

ROC curve and cut-off point

When performing ROC curve analysis between the BIS and the difference in volume, a good AUC was obtained (AUC = 0.724). For an L-DEX cut-off point 1.35, the sensitivity was 74.2% and the specificity was 66.9%, but the kappa value was 0.298. For an L-DEX cut-off point of 7.35, the sensitivity was 57%, the specificity was 90.7%, and the kappa value was 0.489 ([Table 5](#)).

Comparison of different methods for evaluating lymphoedema

Comparing the sensitivity, specificity, PPV, NPV and kappa of the different objective evaluation methods for upper limb lymphoedema, BIS with L-DEX ≥ 10 or L-DEX ≥ 6.5 was the method, demonstrating the lowest sensitivity and kappa value, as shown in [Table 5](#). [Table 6](#) shows the AUCs of BIS, indirect volumetry and perimetry. Comparison of the AUCs via their confidence intervals (CI 95%) shows a significant difference between the corresponding ROC curves ($p < 0.001$).

Table 2. Multivariate analysis of the type of axillary surgery and armpit surgery.

Variable		OR	CI (95%)		p-value
Armpit surgery	SLN biopsy	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	SLN biopsy + lymphadenectomy or lymphadenectomy alone	7.77	2.77	21.81	<0.001
BMI	Not obese	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	Obese	2.32	1.44	3.74	<0.001
	Constant	0.031			

SLN = Sentinel lymph node; BMI = body mass index

Table 3. Numbers and percentages of patients with lymphoedema assessed objectively by direct volumetry, indirect volumetry, BIS and perimetry and subjectively by sensation of arm weight, shirt sleeve adjustment and arm swelling.

Variable	Category	Number	%
Direct volumetry	≥200 mL	93	20.1
	<200 mL	366	79.2
	Not performed	3	0.7
Indirect volumetry	≥200 mL	131	28.4
	<200 mL	331	71.6
Perimetry	≥2 cm	141	30.5
	<2 cm	321	69.5
BIS L-DEX	≥10	59	12.8
	<10	403	87.2
	≥6.5	96	20.8
	<6.5	366	79.2
Arm weight	No difference	266	57.6
	Slight difference	105	22.7
	Moderate difference	61	13.2
	Large difference	30	6.5
Shirt sleeve adjustment	No difference	295	63.9
	Slight difference	102	22.1
	Moderate difference	39	8.4
	Large difference	26	5.6
Arm swelling	No difference	299	64.7
	Slight difference	93	20.1
	Moderate difference	47	10.2
	Large difference	23	5

Table 4. Contingency table with numbers and percentages of patients diagnosed with lymphoedema using BIS with L-DEX ≥ 10 and L-DEX ≥ 6.5.

	Volumetria						
	<200 mL	≥200 mL	Total		<200 mL	≥200 mL	Total
BIS < 10	349 (76%)	52 (11.4%)	401 (87.4%)	BIS < 6.5	324 (70.6%)	40 (8.7%)	364 (79.3%)
BIS ≥ 10	17 (3.7%)	41 (8.9%)	5 (12.6%)	BIS ≥ 6.5	42 (9.2%)	53 (11.5%)	95 (20.7%)
Total	366 (79.7%)	93 (20.3%)	459 (100%)	Total	366 (79.7%)	93 (20.3%)	459 (100%)

BIS = Bioimpedance spectroscopy

Table 5. Sensitivity, specificity, PPV, NPV and kappa coefficient in the evaluation of lymphoedema by BIS, indirect volumetry and perimetry.

	BIS				Indirect volumetry		Perimetry
	L-DEX \geq 10	L-DEX \geq 7.35	L-DEX \geq 6.5	L-DEX \geq 1.35	Vol \geq 200 mL	Vol dif. \geq 10%	
Sensitivity (%)	44.1	57	57	74.2	65.6	58.1	84.9
Specificity (%)	95.4	90.7	88.5	66.9	96.3	97	83.1
PPV (%)	70.7	60.95	55.8	36.35	81.3	83.1	57.7
NPV (%)	87	89.2	89	91	91.7	90.1	95.7
Kappa	0.459	0.489	0.452	0.298	0.666	0.620	0.587
95% CI	0.35–0.56	0.39–0.59	0.35–0.55	0.21–0.38	0.58–0.75	0.53–0.71	0.53–0.71

Table 6. AUCs of objective evaluation methods and their comparisons.

Method	Value	AUC	CI (95%)	p value
BIS	L-DEX	0.724	0.654–0.794	<0.001
	L-DEX \geq 10	0.688	0.637–0.739	
	L-DEX \geq 7.35	0.715	0.662–0.768	
	L-DEX \geq 6.5	0.718	0.664–0.771	
	L-DEX \geq 1.35	0.681	0.629–0.734	
Indirect volumetry	Vol \geq 200 mL	0.792	0.742–0.842	
	Vol dif. \geq 10%	0.765	0.715–0.817	
Perimetry	\geq 2 cm	0.904	0.871–0.937	

Subjective evaluation of lymphoedema and BIS

Table 7 shows the data on the association between the subjective assessment of lymphoedema and the BIS assessment. The frequency of patients with L-DEX \geq 10 or L-DEX \geq 7.35 was higher and statistically significant among patients with a large difference in the feeling of heaviness in the arm, a difference in the fit of the shirt sleeve and a difference in arm swelling. At L-DEX \geq 6.5, the frequency was higher, statistically significant among patients with a large difference in the feeling of heaviness in the arm, a moderate difference in the fit of the shirt sleeve and a large difference in arm swelling. In L-DEX \geq 1.35, the frequency was higher, statistically significant, only among patients who reported a large difference in arm swelling.

Comparison of different lymphoedema assessment methods with BMI

BMI is a risk factor for lymphoedema. Table 8 shows the comparison of BMI stratified into underweight, normal weight, overweight and obese, with BIS, direct volumetry, indirect volumetry and perimetry. The prevalence of lymphoedema in obese people was statistically significant with the methodologies of direct volumetry ($p < 0.001$), indirect ($p < 0.001$) and perimetry ($p < 0.001$) and there was no statistically significant difference in BIS at any cutoff point.

The BIS was not significantly associated with BMI even when stratifying into non-obese and obese.

Table 7. Numbers and percentages of patients reporting subjective evaluations of arm weight, shirt sleeve adjustment and arm swelling and associations of subjective evaluations with BIS and L-DEX cut-off points ≥ 10 , ≥ 7.35 , ≥ 6.5 and ≥ 1.35 (HCB-SP, April 2018 to January 2020).

Sense of difference	BIS		p-value	BIS		p-value	BIS		p-value	BIS		p-value
	<10	≥ 10		<7.35	≥ 7.35		<6.5	≥ 6.5		<1.35	≥ 1.35	
Arm weight												
None	244 (91.7)	22 (8.3)	0.003*	233 (87.6)	33 (12.4)	<0.001*	228 (85.7)	38 (14.3)	<0.001*	165 (62)	101 (38)	0.328
Slight	85 (81)	20 (19)		73 (69.5)	32 (30.5)		71 (67.6)	34 (32.4)		56 (53.3)	49 (46.7)	
Moderate	52 (85.2)	9 (14.8)		49 (80.3)	12 (19.7)		48 (78.7)	13 (21.3)		35 (57.4)	26 (42.6)	
Large	22 (73.3)	8 (26.7)		19 (63.3)	11 (36.7)		19 (63.3)	11 (36.7)		15 (50)	15 (50)	
Shirt sleeve adjustment												
None	272 (92.2)	23 (7.8)	<0.001*	255 (86.4)	40 (13.6)	0.001*	250 (84.7)	45 (15.3)	0.001*	179 (60.7)	116 (39.3)	0.625
Slight	82 (80.4)	20 (19.6)		74 (72.5)	28 (27.5)		72 (70.6)	30 (29.4)		58 (56.9)	44 (43.1)	
Moderate	29 (74.4)	10 (25.6)		26 (66.7)	13 (33.3)		25 (64.1)	14 (35.9)		20 (51.3)	19 (48.7)	
Large	20 (76.9)	6 (23.1)		19 (73.1)	7 (26.9)		19 (73.1)	7 (26.9)		14 (53.2)	12 (46.2)	
Arm swelling												
None	281 (94)	18 (6)	<0.001*	267 (89.3)	32 (10.7)	<0.001*	262 (87.6)	37 (12.4)	<0.001*	197 (65.9)	102 (34.1)	<0.001*
Slight	71 (76.3)	22 (23.7)		63 (67.7)	30 (32.3)		60 (64.5)	33 (35.5)		42 (45.2)	51 (54.8)	
Moderate	36 (76.6)	11 (23.4)		33 (70.2)	14 (29.8)		33 (70.2)	14 (29.8)		25 (53.2)	22 (46.8)	
Large	15 (65.2)	8 (34.8)		11 (47.8)	12 (52.2)		11 (47.8)	12 (52.2)		7 (30.4)	16 (69.6)	

BIS = Bioimpedance spectroscopy; \geq = greater than or equal to; < = less than, % = percentage

* $p < 0.05$

Discussion

BIS has emerged in the literature as a promising tool in the diagnosis of lymphoedema secondary to breast cancer, allowing measurement of the ratio of extracellular fluid to total fluid in the affected limb [2, 27]. It is a less invasive, objective method, fast and capable of being completed with an average time of 2 minutes [2].

At an L-DEX cut-off point of 10, BIS demonstrated a sensitivity of 44.1%, specificity of 95.4%, PPV of 70.7% and NPV of 87%. Spitz *et al* [21] also evaluated the sensitivity, specificity, PPV and NPV of the L-DEX score in measuring lymphoedema in 395 women at risk for lymphoedema secondary to breast cancer and obtained values of 7.5%, 98.5%, 71.4% and 67.5%, respectively. Compared to those in our study, the sensitivity and NPV values are lower; however, the specificity and PPV values are similar.

Some studies found sensitivity values greater than 60%. Fu *et al* [26], the sensitivity was 66%, and the specificity was 95%. However, these metrics were evaluated for assessing discriminability between the group with lymphoedema ($n = 42$) and the group at risk for lymphoedema ($n = 150$) according to the hypothesis that women with breast cancer had L-DEX < 10 and women with lymphoedema had L-DEX > 10. There was no comparison with a gold standard methodology. Qin *et al* [28] compared BIS (L-DEX > 10) with indocyanine green lymphography (ICG) in 62 participants with primary or secondary lymphoedema of the upper and lower limbs in both sexes. Of these patients, 54 (83.9%) had secondary lymphoedema, and 35 (67%) had lymphoedema secondary to breast cancer. The sensitivity was 64%, and the specificity was 100% [28]. The specificity was 100% because only four patients had negative ICG lymphography and were also negative on BIS. They did not calculate the PPV and NPV because they had a large variation in prevalence due to the wide range of aetiologies of the diseases.

Table 8. Comparison between BMI and lymphoedema according to direct volumetry, indirect volumetry, perimetry, BIS with L-DEX \geq 10 and BIS with L-DEX \geq 6.5.

	BMI				p-value
	Underweight (%)	Normal (%)	Overweight (%)	Obese (%)	
Direct volumetry					<0.001
With lymphoedema	0 (0)	14 (11.2)	32 (18.4)	47 (30.7)	
No lymphoedema	6 (100)	111 (88.8)	142 (81.6)	106 (69.3)	
Perimetry					<0.001
With lymphoedema	0 (0)	25 (20)	52 (29.5)	65 (42.2)	
No lymphoedema	6 (100)	100 (80)	124 (70.5)	89 (57.8)	
BIS \geq 10					0.779
With lymphoedema	1 (16.7)	17 (13.6)	19 (10.8)	22 (14.3)	
No lymphoedema	5 (83.3)	108 (86.4)	157 (89.2)	132 (85.7)	
BIS \geq 6.5					0.748
With lymphoedema	2 (33.3)	27 (21.6)	33 (18.8)	34 (22.1)	
No lymphoedema	4 (66.7)	98 (78.4)	143 (81.2)	120 (77.9)	
BIS \geq 1.35					0.544
With lymphoedema	2 (33.3)	56 (44.8)	66 (37.5)	67 (43.5)	
No lymphoedema	4 (66.7)	69 (55.2)	110 (62.5)	87 (56.5)	
BIS \geq 7.35					0.671
With lymphoedema	2 (33.3)	24 (19.2)	30 (17)	32 (20.8)	
No lymphoedema	4 (66.7)	101 (80.8)	146 (83)	122 (79.2)	
Indirect volumetry					<0.01
With lymphoedema	0 (0)	20 (16)	51 (29)	60 (39)	
No lymphoedema	6 (100)	105 (84)	125 (71)	94 (61)	

BMI = Body mass index; BIS = bioimpedance spectroscopy

Barrio *et al* [29] evaluated L-DEX as a diagnostic tool by sensitivity of the method. Similar to our study used the BIS U400 from ImpediMed and direct water displacement volumetry as the gold standard. In the Barrio *et al* [29] study, the sensitivity was 92%; only 13 of the 186 participants had lymphoedema, and BIS diagnosed 12 of them.

For an L-DEX cut-off point of 6.5, there was an increase in sensitivity to 57% and NPV to 89%, but there was a decrease in the specificity value to 88.5% and PPV to 55.8%. Similar to our study, Spitz *et al* [21] showed an increased sensitivity and NPV to 55.6% and 69.6%, respectively, and a decreased specificity and PPV to 90.8% and 55.6%, respectively, with this cut-off point.

ROC curves and possible cut-off points were plotted in our study population. Seeking a cut-off point that maximises sensitivity and specificity, L-DEX \geq 1.35 had a sensitivity of 74.2% and specificity of 66.9%. However, a PPV of 36.35% indicated a low proportion of patients among those who had L-DEX \geq 1.35, which could lead to an overestimation of cases of lymphoedema, generating a negative impact on the lives of these women since it is the complication most feared after breast cancer treatment [30]. L-DEX \geq 7.35 had the same sensitivity and NPV as L-DEX \geq 6.5, but a slight increase in specificity and PPV. Fu *et al* [26] described L-DEX $>$ 7.1 as the best cut-off point among women with lymphoedema versus those at risk for lymphoedema.

In the analysis of agreement between the methods with direct volumetry of lymphoedema, we used the kappa coefficient, with moderate agreement between L-DEX ≥ 10 or ≥ 6.5 and perimetry and substantial agreement between direct and indirect volumetry. We did not find studies in the literature that evaluated agreement by the kappa coefficient.

The agreement according to the ICC between BIS and direct volumetry showed a moderate correlation. Ferro *et al* [31] evaluated the correlation of the amount of intracellular, extracellular and total fluid, as predicted by BioBas InBody510 multifrequency BIS, with the indirect volume of the upper limb ipsilateral to breast cancer surgery in 27 Brazilian volunteers with lymphoedema. The correlations were moderate and positive (Pearson correlation coefficient = 0.60 in the intracellular fluid; 0.50 in the extracellular fluid and 0.60 in the total fluid); however, the authors did not take into account the difference between limbs, and compare total bioimpedance water with the volume of the limb on the contralateral side. Therefore, it cannot be said that this moderate correlation was due to lymphoedema. Our study included 462 participants with lymphoedema or who were at risk for lymphoedema. The diagnosis was based on the difference between the volume of the treated limb and that of the contralateral limb. In addition, the BIS U400 device from ImpediMed was used, which generates L-DEX, a linearised L-DEX, through the ratio of the impedance of the unaffected limb to that of the affected limb.

Fu *et al* [26] found a significant correlation (Pearson's coefficient = 0.44) between BIS (ImpXCA) and indirect volumetry. Czerniec *et al* [23] found a strong correlation (Lin concordance correlation = 0.89) between indirect volume (affected limb/unaffected limb) and BIS (SFB7).

The AUC of BIS as a continuous variable was 0.724 (95% CI 0.654–0.794). In the study by Smoot *et al* [32], the AUC of BIS as a continuous variable was 0.83 (95% CI 0.76–0.90), but the BIS device used was the SFB7. The AUC of BIS (ImpXCA) as a continuous variable in the study by Fu *et al* [26] was 0.941 (95% CI 0.907–0.976).

The highest AUC was obtained for L-DEX ≥ 6.5 . The higher the AUC is, the more accurate the method. Among all the objective tools that we evaluated in the present study, the one with the greatest accuracy was perimetry, followed by indirect volumetry. Although BIS is an objective method and can be performed rapidly, the device is currently too expensive for widespread acquisition in Brazil.

Studies have evaluated the association of self-reported symptoms by patients with objective assessments [23, 33]. In a systematic review, the most prevalent symptoms in patients with lymphoedema were swelling and heaviness. Additionally, the symptoms of swelling now, heaviness now or in the past, arm firmness and temperature increase were associated with the presence of lymphoedema and found moderate correlation between swelling and firmness in the past with BIS [34]. Our study also found a statistically significant association between symptoms of arm weight, shirt sleeve adjustment and arm swelling with BIS, with an exception of L-DEX ≥ 1.35 , which supports our conclusion that it is not the best cut-off point despite its high sensitivity. Another cross-sectional study, like ours, also found an association of three self-reported symptoms (swelling, heaviness and tightness) with BIS [33].

Shah *et al* [35] point out as risk factors for the development of BCRL: extension of axillary surgery, radiotherapy, chemotherapy with high rates and BMI. In the present study we also found an association of BCRL with axillary lymph dissection (lymphadenectomy), supraclavicular fossa radiotherapy and higher BMI. Chemotherapy has not been evaluated.

As well as in the study, Vicini *et al* [36], evaluated the association between BIS and BMI and no association was observed. However, in our study, in addition to BIS, we evaluated the association of other lymphoedema assessment methods (direct volumetry, indirect volumetry and perimetry) with BMI and found association in all methods, except BIS, even at different cutoff points. Possibly, obesity can alter the impedance to the passage of the electrical current from the BIS, and this could be a negative factor in the use of this device in this population, however, more studies need to be carried out to elucidate this issue.

HCB is a public tertiary oncologic hospital, specialised in cancer treatment. This makes screening with brief returns for early diagnosis of centralised lymphoedema in the hospital difficult. This practice is also performed in Brazilian public hospitals.

The main limitation of this study is a cross-sectional evaluation. As all patients had already undergone cancer treatment, a pretreatment L-DEX was not collected. Another limitation of our study is that we did not collect information on previous lymphoedema, such as the time of lymphoedema, whether the patient had undergone or was undergoing treatment, and the type of lymphoedema treatment performed.

Conclusion

Although BIS was significantly associated with the subjective evaluation of lymphoedema, it showed low sensitivity and agreement and moderate correlation in the Brazilian population when used as a method for diagnosing the condition. In addition, it was not the most accurate method when compared with other objective evaluation tools.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Funding

This study was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) under the number 14/0819-0 and from the Teaching and Research Institute of the Cancer Hospital of Barretos, number IEP 5/2017.

Informed consent

All patients were included in the study only after acceptance of and signing an informed consent form. The present study was approved by the Research Ethics Committee of the Pio XII Foundation – HCB and is registered under number 782/2014 and CAAE 28140214.1.0000.5437.

Author contributions

Concept/idea/research design: FCBST, RACV, AJS and MAO; writing: FCBST, RACV, AJS, WEP and CPS; data collection: FCBST and UBCS; data analysis: FCBST, RACV and MAO; project management: FCBST and RACV; providing facilities/equipment: RACV; and consultation (including review of manuscript before submitting): FCBST, RACV, AJS, UBCS, WEP, MAO and CPS. All authors read and approved the final manuscript.

References

1. Ribeiro Pereira ACP, Koifman RJ, and Bergmann A (2017) **Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up** *Breast* **36** 67–73 <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.09.006> PMID: [28992556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28992556/)
2. Hidding JT, Viehoff PB, and Beurskens CH, *et al* (2016) **Measurement properties of instruments for measuring of lymphedema: systematic review** *Phys Ther* **96**(12) 1965–1981 <https://doi.org/10.2522/ptj.20150412> PMID: [27340195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27340195/)
3. Vieira RA, da Costa AM, and de Souza JL, *et al* (2016) **Risk factors for arm lymphedema in a cohort of breast cancer patients followed up for 10 years** *Breast Care (Basel)* **11**(1) 45–50 <https://doi.org/10.1159/000442489> PMID: [27051396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27051396/) PMCID: [4813649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4813649/)
4. Vieira RAC, Silva FCB, and Biller G, *et al* (2016) **Instruments of quantitative and qualitative evaluation of breast cancer treatment sequels** *Rev Bras Mastol* **26**(3) 126–132
5. Karges JR, Mark BE, and Stikeleather SJ, *et al* (2003) **Concurrent validity of upper-extremity volume estimates: comparison of calculated volume derived from girth measurements and water displacement volume** *Phys Ther* **83**(2) 134–145 <https://doi.org/10.1093/ptj/83.2.134> PMID: [12564949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12564949/)

6. Kim WJ, Jo GY, and Park JH, *et al* (2021) **Feasibility of segmental bioelectrical impedance analysis for mild- to moderate-degree breast cancer-related lymphedema: correlation with circumferential volume measurement and phase angle** *Medicine* 100(4) e23722 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023722> PMID: 33530173 PMCID: 7850733
7. Mayrovitz HN (2003) **Limb volume estimates based on limb elliptical vs. circular cross section models** *Lymphology* 36(3) 140–143 PMID: 14552033
8. Silva FCB, Sarri AJ, and Silva JJ, *et al* (2021) **Volumetric evaluation of upper limb for the breast cancer associated lymphedema** *Mastology* 31(Supplement 1) 27 [<https://doi.org/10.29289/259453942021V31S1027>]
9. Shaitelman SF, Cromwell KD, and Rasmussen JC, *et al* (2015) **Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema** *CA Cancer J Clin* 65(1) 55–81 <https://doi.org/10.3322/caac.21253>
10. Terada M, Yoshimura A, and Sawaki M, *et al* (2020) **Patient-reported outcomes and objective assessments with arm measurement and bioimpedance analysis for lymphedema among breast cancer survivors** *Breast Cancer Res Treat* 179(1) 91–100 <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05443-1>
11. Michelotti A, Invernizzi M, and Lopez G, *et al* (2019) **Tackling the diversity of breast cancer related lymphedema: perspectives on diagnosis, risk assessment, and clinical management** *Breast* 44 15–23 <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.12.009>
12. Levenhagen K, Davies C, and Perdomo M, *et al* (2017) **Diagnosis of upper-quadrant lymphedema secondary to cancer: clinical practice guideline from the oncology section of APTA** *Rehabil Oncol* 35(3) E1–E18 <https://doi.org/10.1097/01.REO.0000000000000073> PMID: 28748128 PMCID: 5497787
13. Hayes S, Janda M, and Cornish B, *et al* (2008) **Lymphedema secondary to breast cancer: how choice of measure influences diagnosis, prevalence, and identifiable risk factors** *Lymphology* 41(1) 18–28 PMID: 18581955
14. Warren AG, Janz BA, and Slavin SA, *et al* (2007) **The use of bioimpedance analysis to evaluate lymphedema** *Ann Plast Surg* 58(5) 541–543 <https://doi.org/10.1097/01.sap.0000244977.84130.cf> PMID: 17452840
15. Forte AJ, Huayllani MT, and Boczar D, *et al* (2020) **Bioimpedance spectroscopy for assessment of breast cancer-related lymphedema: a systematic review** *Plast Surg Nurs* 40(2) 86–90 <https://doi.org/10.1097/PSN.0000000000000306> PMID: 32459756
16. Lette J (2006) **A simple and innovative device to measure arm volume at home for patients with lymphedema after breast cancer** *J Clin Oncol* 24(34) 5434–5440 <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9376> PMID: 17135645
17. Martín ML, Álvarez FJV, and González G, *et al* (2011) **Validación de herramienta informática para el cálculo de linfedema en pacientes con afectación unilateral de extremidad superior** *Rehabilitación (Madr)* 45(2) 127–133 <https://doi.org/10.1016/j.rh.2011.03.008>
18. McLaughlin SA, Brunelle CL, and Taghian A (2020) **Breast cancer-related lymphedema: risk factors, screening, management, and the impact of locoregional treatment** *J Clin Oncol* 38(20) 2341–2350 <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02896> PMID: 32442064 PMCID: 7343436
19. Buderer NMF (2016) **Statistical methodology: I. Incorporating the prevalence of disease into the sample size calculation for sensitivity and specificity** *Acad Emerg Med* 3(9) 895–900 <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1996.tb03538.x>
20. Seward C, Skolny M, and Brunelle C, *et al* (2016) **A comprehensive review of bioimpedance spectroscopy as a diagnostic tool for the detection and measurement of breast cancer-related lymphedema** *J Surg Oncol* 114(5) 537–542 <https://doi.org/10.1002/jso.24365> PMID: 27393376
21. Spitz JA, Chao AH, and Peterson DM, *et al* (2019) **Bioimpedance spectroscopy is not associated with a clinical diagnosis of breast cancer-related lymphedema** *Lymphology* 52(3) 134–142 PMID: 31874125

22. Dylke ES, Schembri GP, and Bailey DL, *et al* (2016) **Diagnosis of upper limb lymphedema: development of an evidence-based approach** *Acta Oncol* 55(12) 1477–1483 <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1191668> PMID: [27333213](#)
23. Czerniec SA, Ward LC, and Refshauge KM, *et al* (2010) **Assessment of breast cancer-related arm lymphedema – comparison of physical measurement methods and self-report** *Cancer Invest* 28(1) 54–62 <https://doi.org/10.3109/07357900902918494>
24. Koehler LA, Hunter DW, and Blaes AH, *et al* (2018) **Function, shoulder motion, pain, and lymphedema in breast cancer with and without axillary web syndrome: an 18-month follow-up** *Phys Ther* 98(6) 518–527 <https://doi.org/10.1093/ptj/pty010> PMID: [29361075](#) PMCID: [6692645](#)
25. Brandini da Silva FC, Jose da Silva J, and Sarri AJ, *et al* (2019) **Comprehensive validation study of quality-of-life questionnaire using objective clinical measures: Breast Cancer Treatment Outcome Scale (BCTOS), Brazilian Portuguese version** *Clin Breast Cancer* 19(1) e85–e100 <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.10.004>
26. Fu MR, Cleland CM, and Guth AA, *et al* (2013) **L-dex ratio in detecting breast cancer-related lymphedema: reliability, sensitivity, and specificity** *Lymphology* 46(2) 85–96 PMID: [24354107](#) PMCID: [4040962](#)
27. Koelmeyer LA, Ward LC, and Dean C, *et al* (2020) **Body positional effects on bioimpedance spectroscopy measurements for lymphedema assessment of the arm** *Lymphat Res Biol* 18(5) 464–473 <https://doi.org/10.1089/lrb.2019.0067> PMID: [32027213](#)
28. Qin ES, Bowen MJ, and Chen WF (2018) **Diagnostic accuracy of bioimpedance spectroscopy in patients with lymphedema: a retrospective cohort analysis** *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 71(7) 1041–1050 <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.02.012> PMID: [29650264](#)
29. Barrio AV, Eaton A, and Frazier TG (2015) **A prospective validation study of bioimpedance with volume displacement in early-stage breast cancer patients at risk for lymphedema** *Ann Surg Oncol* 22(Suppl 3) S370–S375 <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4683-0> PMID: [26085222](#) PMCID: [4684482](#)
30. McLaughlin SA (2012) **Lymphedema: separating fact from fiction** *Oncology (Williston Park)* 26(3) 242–249 PMID: [22545305](#)
31. Ferro AP, Ferreira VTK, and Rezende MS, *et al* (2018) **Intra- and inter-rater reliability of bioimpedance in the evaluation of lymphedema secondary to treatment of breast cancer** *Lymphat Res Biol* 16(3) 282–286 <https://doi.org/10.1089/lrb.2017.0036>
32. Smoot BJ, Wong JF, and Dodd MJ (2011) **Comparison of diagnostic accuracy of clinical measures of breast cancer-related lymphedema: area under the curve** *Arch Phys Med Rehabil* 92(4) 603–610 <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.11.017> PMCID: [3698223](#)
33. Svensson BJ, Dylke ES, and Ward LC, *et al* (2020) **Screening for breast cancer-related lymphoedema: self-assessment of symptoms and signs** *Support Care Cancer* 28(7) 3073–3080 <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05083-7>
34. Gursen C, Dylke ES, and Moloney N, *et al* (2021) **Self-reported signs and symptoms of secondary upper limb lymphoedema related to breast cancer treatment: systematic review** *Eur J Cancer Care (Engl)* 30(5) e13440 <https://doi.org/10.1111/ecc.13440> PMID: [33733550](#)
35. Shah C, Whitworth P, and Valente S, *et al* (2023) **Bioimpedance spectroscopy for breast cancer-related lymphedema assessment: clinical practice guidelines** *Breast Cancer Res Treat* 198(1) 1–9 <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06850-7>
36. Vicini F, Shah C, and Whitworth P, *et al* (2018) **Correlation of bioimpedance spectroscopy with risk factors for the development of breast cancer-related lymphedema** *Lymphat Res Biol* 16(6) 533–537 <https://doi.org/10.1089/lrb.2017.0078> PMID: [30133336](#) PMCID: [6306658](#)