

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ NAPOCA

ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

KINETOTERAPIA ÎN CANCERUL MAMAR

REZUMAT

Doctorand: Dina Magdalena Iuhoș (Pușcaș)

Conducător de doctorat: Prof. Dr. Simona Tache



CLUJ NAPOCA 2018.

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	15
1. Sistemul limfatic	17
1. 1. Considerații generale	17
1.1.1. Structura sistemului vascular limfatic	17
1.1.2. Rolul sistemului limfatic	19
1.1.3. Factorii circulației limfatice	20
1.1.4. Indicatorii circulației limfatice	21
1.1.5. Mecanismele de reglare a circulației limfatice	22
2. Patologia sistemul limfatic	23
3. Cancerul mamar și limfedemul	23
3.1. Factorii de risc pentru apariția limfedemului secundar mastectomiei	25
3.2. Tabloul clinic al limfedemului	26
3.3. Incidența limfedemului	26
3.4. Clasificarea limfedemului	26
3.4.1. Limfedemul primar	26
3.4.2. Limfedemul secundar	27
3.5. Stadiile limfedemului	27
3.6. Explorarea limfedemului	27
3.7. Tratamentul limfedemului	28
3.8. Răspunsul la programul de recuperare	32
CONTRIBUȚIA PERSONALA	35
1. Obiective	37
2. Studiul 1. Kinetoterapia în cancerul mamar operat	39
2.1. Introducere	39
2.2. Obiective	39
2.3. Material și metode	40
2.4. Rezultate	43
2.5. Discuții	57
2.6. Concluzii	60
3. Studiul 2. Aderența pacientelor la un program de recuperare postmastectomie	63
3.1. Introducere	63
3.2. Obiective	64
3.3. Material și metode	64
3.4. Rezultate	65
3.5. Discuții	70
3.6. Concluzii	71
4. Studiul 3. Efectul unui complex de antioxidanți și al efortului fizic asupra limfedemului indus experimental	73
4.1. Introducere	73
4.2. Obiective	74
4.3. Material și metodă	74
4.4. Rezultate	76
4.5. Discuții	82
4.6. Concluzii	85

5. Studiul 4. Modificările histopatologice induse de efortul fizic și suplimentarea cu antioxidanți în limfedemul experimental	87
5.1. Introducere	87
5.2. Obiective	87
5.3. Material și metode	87
5.4. Rezultate	89
5.5. Discuții	94
5.6. Concluzii	95
6. Concluzii generale	97
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	99
REFERINȚE	101
ANEXE	111

CUVINTE CHEIE: cancer mamar, kinetoterapie, limfedem, antioxidanți.

OBIECTIVE GENERALE:

- studiul influenței kinetoterapiei asupra celor mai frecvente complicații postterapeutice în cancerul mamar;
- studiul complianței și aderenței pacientelor la un program de recuperare postmastectomie;
- studiul modificărilor balanței oxidanți/antioxidanți, sensibilității algice și a modificărilor histopatologice în limfedemul indus experimental sub influența efortului fizic, suplimentării cu un complex antioxidant și asocierii suplimentării antioxidante cu efortul fizic.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Cancerul mamar, precum și tratamentul acestuia, au ca și efecte adverse frecvente scăderea amplitudinii mișcării, limfedemul, scăderea forței musculare, fibroza, sindromul dureros postmastectomie, parestezii la nivelul brațului, toleranță scăzută față de activitățile fizice și limitări în desfășurarea activităților cotidiene, ceea ce determină scăderea calității vieții. Pentru a preveni sau trata aceste complicații, se recomandă implementarea precoce a programului kinetoterapeutic.

Studiul 1. Kinetoterapia în cancerul mamar operat

Obiective. Ne-am propus să studiem la paciente cu cancer mamar operat, la care s-a aplicat precoce un program kinetoterapeutic:

- motricitatea de la nivelul articulației scapulohumerale,
- simptomatologia postoperatorie.

Loturi. Am realizat un studiu prospectiv pe 140 de paciente, internate în Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj Napoca, cu diagnosticul de cancer mamar și cu indicație chirurgicală de extirpare a glandei mamare. Pacientele au suferit mastectomie radicală modificată sau sectorectomie cu limfadenectomie axilară.

Am grupat pacientele în două grupuri:

a) Grupul intervențional (70 de paciente), alcătuit din:

Lotul I - paciente cu hormonoterapie asociată, n=33;

Lotul II - paciente cu chimioterapie asociată, n=25;

Lotul III - paciente care au urmat chimio și radioterapie în preoperator, n=12.

b) Grupul de control (70 de paciente), format din:

Control I - paciente cu hormonoterapie, n=32;

Control II - paciente cu chimioterapie, n=25;

Control III - paciente cu chimio și radioterapie, n=13.

Rezultate

1. Programul kinetoterapeutic postmastectomie, aplicat precoce, determină o îmbunătățire semnificativă a motricității la nivelul articulației scapulohumerale, după 5 zile la pacientele cu hormonoterapie asociată, chimioterapie asociată și cu radio și chimioterapie preoperatorie:

- amplitudinea mișcării este maximă pentru mișcarea de abducție și flexie la lotul cu hormonoterapie asociată, față de lotul de control;
- testele funcționale globale prezintă diferențe majore între paciente doar în prima zi, în funcție de tratament, cele mai afectate fiind pacientele cu radio-chimioterapie.

2. Programul precoce kinetoterapeutic postmastectomie determină ameliorarea simptomatologiei clinice: durere, limfedem, contractură musculară, tulburări vasomotorii, după 5 zile la toate categoriile de paciente, comparativ cu loturile de control. Loturile cu hormonoterapie sunt cel mai puțin afectate, chiar din prima zi.

3. Funcționalitatea membrelor superioare postmastectomie, poate fi ameliorată semnificativ dacă programul kinetoterapeutic este aplicat precoce, din prima zi postoperator, dacă este aplicat progresiv, individualizat și sub controlul și îndrumarea unui kinetoterapeut.

Studiul 2. Aderența pacientelor la un program de recuperare postmastectomie

Obiective. Scopul acestui studiu a fost:

- stabilirea unei posibile asocieri între gradul de aderență la un program de exerciții fizice și starea generală de sănătate a pacientelor operate pentru cancer mamar;
- evoluția aderenței pacientelor la programul kinetoterapeutic în timp, până la 6 luni postoperator.

Lotul. Toate pacientele din studiu (n=30) au fost internate cu diagnosticul de cancer mamar, cu indicație de intervenție chirurgicală, fără a prezenta alte diagnostice secundare. În a doua zi de la internare, pacientele au fost supuse intervenției chirurgicale de mastectomie radicală modificată.

Rezultate

1. Există o corelație puternică între modul în care pacientele evaluează calitatea vieții și simptomele psihologice pe care le au după operație. Rezultatele analizei statistice nu evidențiază o corelație între scorul de calitate a vieții și scorul simptomelor fizice. Pacienții din studiu evaluează calitatea vieții, în mare parte, bazat pe prezența sau lipsa simptomelor psihice, cum ar fi iritabilitatea, îngrijorarea, deprimarea, nervozitatea, disperarea, tensiunea, anxietatea. Simptomele fizice, cum ar fi: lipsa apetitului, durerea, amețea, tensiunea, grețurile, oboseala, problemele digestive, nu reprezintă criterii determinante în aprecierea calității vieții.

2. Pacientele, care au prezentat o aderență crescută la programul de exerciții fizice la o lună postoperator, și-au păstrat nivelul de activitate fizică și la 3 și 6 luni postoperator. Numeroase studii, bazate pe Teoriile schimbării comportamentale, concluzionează ca ajutarea pacientei în a-și fixa obiective personale și încurajarea să își monitorizeze în scris nivelul zilnic de activitate fizică, au un efect pozitiv asupra creșterii nivelului de activitate fizică.

Monitorizarea exactă a nivelului activității fizice și utilizarea criteriilor de monitorizare prestabilite îmbunătățesc menținerea comportamentelor legate de activitatea fizică la 6- 9 luni.

Studiul 3. Efectul unui complex de antioxidanți și al efortului fizic asupra limfedemului indus experimental

Obiective. Ne-am propus să urmărim la animale cu limfedem indus chirurgical:

- a) modificările balanței oxidanți/antioxidanți:
 - în efort fizic;
 - sub influența suplimentării cu un complex antioxidant;
 - sub influența suplimentării antioxidante și a efortului fizic;

b) sensibilitatea algică.

Loturi. Loturile (n=10 animale/lot) au fost formate din șobolani rasa Wistar, în vârstă de 6-7 luni, având o greutate de 280-300 g și au fost grupați astfel:

Lotul I – martor;

Loturile II-V au fost operate pentru extirparea ganglionară axilară dreaptă;

Lotul III: a fost supus și efortului fizic;

Lotul IV a fost suplimentat cu un complex antioxidant;

Lotul V a fost supus efortului fizic și suplimentării cu un complex antioxidant.

Rezultate

1. Limfedemul indus experimental determină scăderea semnificativă a stresului oxidativ în ziua 21 pe seama valorilor malondialdehidei, creșterea semnificativă a volumului membrului anterior drept, începând cu ziua 3-a, urmată de scăderi până în ziua 21 și scăderi semnificative ale pragului sensibilității algice cu valori maxime în ziua 3 și 7, față de valorile inițiale.

2. Efortul fizic la animale cu limfedem indus experimental determină scăderea semnificativă a stresului oxidativ pe seama malondialdehidei în ziua 21, creșterea semnificativă a volumului membrului anterior drept, începând cu ziua 3-a, urmată de scăderi până în ziua 21 și scăderea semnificativă a sensibilității algice cu valori maxime în ziua 3 și 7, față de valorile inițiale.

3. Suplimentarea cu un complex de antioxidanți la animale cu limfedem indus experimental determină scăderea stresului oxidativ pe seama malondialdehidei, în ziua 21, valorile fiind cele mai scăzute semnificativ față de martori, creșterea semnificativă a volumului membrului anterior drept, urmată de scăderi în ziua 21 și scăderea semnificativă a ale pragului sensibilității algice, cu valori maxime în ziua 3 și 7, urmate de creșteri, față de valorile inițiale.

4. Terapia asociată efort fizic și suplimentare cu un complex de antioxidanți determină scăderea semnificativă a stresului oxidativ pe seama malondialdehidei în ziua 21 față de martori, creșterea semnificativă a volumului membrului anterior drept, începând cu ziua 3-a, urmată de scăderi până în ziua 21, scăderi semnificative ale pragului sensibilității algice cu valori maxime în ziua 3 și 7, urmate de creșteri față de valorile inițiale.

5. Suplimentarea cu un complex de antioxidanți a animalelor cu limfedem indus chirurgical are efecte favorabile semnificative de scădere a stresului oxidativ, față de terapia asociată efort fizic și complex de antioxidanți, scăderea malondialdehidei este maximă, valorile limfedemului sunt cele mai scăzute, pragul sensibilității algice crește semnificativ.

Studiul 4. Modificările histopatologice induse de efortul fizic și suplimentarea cu antioxidanți în limfedemul experimental

Obiective. În studiul de față am urmărit la un model de limfedem experimental modificările histopatologice vasculare și musculare produse de:

- administrarea unui complex de antioxidanți;
- efortul fizic;
- administrarea unui complex de antioxidanți și efort fizic.

Loturile. Loturile (n=10 animale/lot), formate din șobolani rasa Wistar, în vârstă de 6-7 luni, cu greutatea de 280-300 g, au fost grupate astfel:

- Lotul I: control;
- Lotul II: animale supuse probei de efort fizic;
- Lotul III: animale suplimentate cu un complex de antioxidanți;
- Lotul IV: animale suplimentate cu un complex de antioxidanți și supuse probei de efort fizic.

Rezultate

1. Limfedemul experimental determină la nivelul pachetului vasculonervos vasodilație și infiltrat inflamator, iar la nivel muscular, neoformație vasculară limfatică și fibroză musculară.

2. Efortul fizic în condiții de limfedem experimental determină la nivelul pachetului vasculonervos vasodilație sanguină și limfatică, infiltrat inflamator mononuclear discret și la nivel muscular, neoformație vasculară limfatică și fibroză intensă.

3. Suplimentarea cu un complex de antioxidanți în condiții de limfedem experimental determină la nivelul pachetului vasculonervos vasodilație sanguină și limfatică, infiltrat inflamator redus și la nivel muscular reducerea fenomenelor de neoformație vasculară și fibroză redusă.

4. Suplimentarea cu un complex de antioxidanți și efort fizic în condiții de limfedem experimental determină la nivelul pachetului vasculonervos modificări variabile (aspect normal sau vasodilație), infiltrat inflamator discret și la nivel muscular scăderea neoformației și fibroză masivă.

5. Asocierea unui complex de antioxidanți și efortul fizic în condiții de limfedem experimental determină reducerea intensității fenomenelor de limfedem și poate fi utilizată ca terapie de perspectivă în ameliorarea acestuia.

CONCLUZII GENERALE

1. Aplicarea precoce, în primele cinci zile postoperator a unui program kinetoterapeutic la paciente postmastectomie, tratate preoperator cu hormonoterapie, chimioterapie și cu radio-chimioterapie, contribuie la îmbunătățirea motricității la nivelul articulației scapulohumerale și la ameliorarea simptomatologiei clinice.

2. Aderența la programul kinetoterapeutic de recuperare depinde de percepția calității vieții și crește longitudinal în timp de 3-6 luni, ceea ce poate contribui la creșterea calității vieții pacienților.

3. Exercițiul fizic din cadrul programului kinetoterapeutic la paciente postmastectomie este regional și de intensitate scăzută.

4. Modelul experimental de limfedem indus la șobolani femele atestă implicarea SO în fiziopatologia limfedemului.

5. Efortul fizic postlimfedem experimental este o solicitare generală, de intensitate scăzută.

6. Studiile experimentale pe șobolani femele cu limfedem indus, asociat sau nu cu efort fizic, determină scăderea semnificativă a SO și scăderi semnificative maxime ale sensibilității algice.

7. Suplimentarea cu un complex AO a animalelor șobolani femele cu limfedem indus chirurgical are efecte favorabile semnificativ crescute, față de terapia asociată efort fizic și AO, cu scăderi ale SO și creșteri ale pragului sensibilității algice.

8. Intensitatea scăzută a exercițiului fizic la paciente și a efortului fizic la animale ar putea avea efecte antioxidante, care ar putea contribui la creșterea capacității de apărare antioxidative.

9. Studiul histopatologic privind asocierea unui complex AO și efortul fizic în condiții de limfedem experimental, arată reducerea fenomenelor de limfedem și recomandă acest tratament ca terapie de perspectivă în ameliorarea acestuia.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

27. Pușcaș D, Zamora E, Vlad C. Recuperarea prin exercițiu fizic și masaj în cancerul de sân operat. Ed. Risoprint, Cluj Napoca, 2013; 47-51.

33. Hsieh CC, Sprod LK, Hydock DS, Carter SD, Hayward R, Schneider CM. Effects of a supervised exercise intervention on recovery from treatment regimens in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*, 2008;35(6):909-15, doi: 10.1188/08.ONF.909-915.

34. Petito E, Nazário A, Martinelli S, Facina G, De Gutiérrez M. Application of a domicile-based exercise program for shoulder rehabilitation after breast cancer surgery. *Rev Lat-Am Enfermag*, 2012; 20(1):35-43.

40. Britton B, Purushotam AD. Understanding breast cancer-related lymphoedema. *Surgeon*, 2009; 7(2):120-124.

48. Liu N, Zhang Y. Magnetic Resonance Lymphangiography for the Study of Lymphatic System in Lymphedema. *J Reconstr Microsurg*, 2016; 32(1):66-71, doi: 10.1055/s-0034-1384213.

54. Rockson SG. Experimental lymphedema: can cellular therapies augment the therapeutic potential for lymphangiogenesis?. *J Am Heart Assoc* 2017; 1:e003400.

90. Pușcaș D, Achimaș-Cadariu P, Vlad C, Moț A, Tache S. Physiotherapy following breast surgery for cancer. *EpSBS*, disponibil online pe: <http://dx.doi.org/10.15405/epsbs.2017.05.02.202>.

102. Pușcaș DM, Tache S. The importance of an exercise program in breast cancer related lymphedema. *Palestrica of the third millennium- Civilisation and sport* 2015; 16(2):172-175.

106. Pușcaș D, Achimaș-Cadariu P, Vlad C, Pop F, Tache S. Adherence to a recovery exercise program of scapulohumeral articulation after breast cancer surgery. *EpSBS*, disponibil online pe: <http://dx.doi.org/10.15405/epsbs.2017.05.02.10>.

107. Kohlstedt SS, Weissbrod CS, Colangelo AM, Carter MM. Psychological Factors Influencing Exercise Adherence among Females. *Psychology*, 2013. 4(12):917-923.

108. Cadmus-Bertram L, Irwin M, Alfano C, Campbell K, Duggan C, Foster-Schubert K, Wang CY, McTiernan A. Predicting Adherence of Adults to a 12-Month Exercise Intervention. *J Phys Activ Health*, 2014; 11(7):1304-12, doi: 10.1123/jpah.2012-0258.

127. Pușcaș D, Tache S, Moldovan R. The effect of antioxidant complex and exercise on induced lymphedema in rats. *Palestrica of the third millennium- Civilisation and sport* 2016; 17(3):193-198.

128. Pingitore A, Pereira LGP, Mastorci F, Quinones A, Iervasi G, Vassalle C. Exercise and oxidative stress: Potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutricion*, 2015; 31:916-922.
129. Biswas SK. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox?. *Oxidative med cell longev*, 2016; available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/5698931/>.
132. Borek C. Dietary Antioxidants and Human Cancer. *J Restorat Med*, 2017; 6(1):53-61, doi:10.14200/jrm.2017.6.0105.
153. Ly LC, Raghu PK, Mehrara BJ. Inflammatory manifestations of lymphedema. *Int J Mol Sci*, 2017; 18:171.
154. Puşcaş D, Tache S. Changes in redox homeostasis and histopathology in experimental lymphedema. *Acta Med Mediterr* 2018; 34(5):1317-1326.
158. Cifuentes DJ, Rocha LG; Silva LA, Brito AC, Rueff-Barroso CCR, Porto LC, Pinho RA. Decrease in oxidative stress and histological changes induced by physical exercise calibrated in rats with osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate. *Osteoarthritis and Cartilage* , 2010; 18(8):1088 - 1095.

**IULIU HAȚIEGANU UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
CLUJ-NAPOCA**

PHD THESIS

PHYSIOTHERAPY IN BREAST CANCER

ABSTRACT

PhD student: Dina Magdalena Iuhoș (Pușcaș)

PhD coordinator: Prof. Dr. Simona Tache

CLUJ NAPOCA 2018.



TABLE OF CONTENT

INTRODUCTION	13
CURRENT KNOWLEDGE	15
1. The lymphatic system	17
1. 1. General considerations	17
1.1.1. Lymphatic system structure	17
1.1.2. Role of the lymphatic system	19
1.1.3. Factors of the lymphatic circulation	20
1.1.4. Indicators of the lymphatic circulation	21
1.1.5. Regulatory mechanisms of the lymphatic circulation	22
2. Lymphatic system pathology	23
3. Breast cancer and lymphedema	23
3.1. Risk factors for breast cancer related lymphedema	25
3.2. Lymphedema clinical manifestations	26
3.3. Incidence of lymphedema	26
3.4. Types of lymphedema	26
3.4.1. Primary lymphedema	26
3.4.2. Secondary lymphedema	27
3.5. Stages of lymphedema	27
3.6. Exploring lymphedema	27
3.7. Lymphedema treatment	28
3.8. Results of the treatment	32
PERSONAL CONTRIBUTION	35
1. Objectives	37
2. 1 st study. Physiotherapy after breast cancer surgery	39
2.1. Introduction	39
2.2. Objectives	39
2.3. Material and methods	40
2.4. Results	43
2.5. Discussions	57
2.6. Conclusion	60
3. 2 nd study. Adherence to a recovery exercise program after mastectomy	63
3.1. Introduction	63
3.2. Objectives	64
3.3. Material and methods	64
3.4. Results	65
3.5. Discussions	70
3.6. Conclusions	71

4. 3 rd study. The effects of an antioxidant complex and physical effort on experimental lymphedema	73
4.1. Introduction	73
4.2. Objectives	74
4.3. Material and methods	74
4.4. Results	76
4.5. Discussions	82
4.6. Conclusion	85
5. 4 th study. Hystopathological changes produced by physical effort and antioxidant supplementation in experimental lymphedema	87
5.1. Introduction	87
5.2. Objectives	87
5.3. Material and methods	87
5.4. Results	89
5.5. Discussions	94
5.6. Conclusions	95
6. General conclusions	97
7. Originality and innovative contributions of the thesis	99
REFERENCES	101
ANNEXES	111

KEY WORDS: breast cancer, physiotherapy, lymphedema, antioxidants.

GENERAL OBJECTIVES:

- the study of the influence of physiotherapy on the most common post- therapeutical complications in breast cancer;
- the study of patient's compliance and adherence to an exercise program after surgery for breast cancer;
- the study of the oxidant/antioxidant balance changes, pain sensitivity and histopathological changes in experimentally induced lymphedema under the influence of physical effort, supplementation with an antioxidant complex and the combination of antioxidant supplementation with physical effort.

PERSONAL CONTRIBUTION

Breast cancer, as well as its treatment, has frequent complications such as decreased range of motion of the scapulohumeral joint, lymphedema, decreased muscle strength, fibrosis, postmastectomy pain syndrome, arm paresthesia, low tolerance for physical activity, and limitations in activities of daily living. These complications influence the quality of life. To

prevent or treat these complications, it is recommended that a physiotherapy program should be implemented immediately after breast surgery.

1st study. Physical therapy in breast cancer

Objectives. We studied:

- range of motion of the scapulohumeral joint,
- postoperative symptomatology in patients with breast cancer surgery, with and without physical therapy.

Groups. We conducted a prospective study on 140 patients from "Prof. Dr. Ion Chiricuța" Institute of Oncology Cluj-Napoca, diagnosed with breast cancer and with recommendation for surgery. Patients underwent modified radical mastectomy or lumpectomy with axillary lymphadenectomy.

We grouped the patients into two groups:

a) Intervention group (70 patients), consisting of:

Lot I - patients with associated hormone therapy, n = 33;

Lot II - patients with associated chemotherapy, n = 25;

Lot III - patients who followed chemo and radiotherapy, n = 12.

b) Control group (70 patients), consisting of:

Witness I - patients with hormone therapy, n = 32;

Witness II - patients with chemotherapy, n = 25;

Witness III - Chemo and Radiotherapy patients, n = 13.

Results

1. Early physiotherapy after breast surgery improves significantly the range of motion in scapulohumeral joint; after 5 days of physiotherapy in patients with hormone, chemo and radiation and chemotherapy. The obtained results were:

- significantly improved range of motion for abduction and flexion, compared to the witness group;
- global functional tests show major differences between patients only on the first day, depending on treatment, the most affected being patients with radio-chemotherapy.

2. Early physiotherapy ameliorates postoperative symptoms like: pain, lymphedema, muscle contracture, vasomotor disturbances in each interventional group, compared to the witness groups.

2nd study. Adherence to a recovery exercise program after mastectomy

Objectives.

- establishing a possible association between the degree of adherence to a recovery exercise program and the general state of health in patients with breast cancer;

- the evolution of patient's adherence to the recovery exercise program over time, up to 6 months after surgery.

Group. All patients in the study (n = 30) were diagnosed with breast cancer, without any secondary diagnoses and received recommendation for surgery. Patients from the study underwent modified radical mastectomy.

Results

1. There is a strong correlation between how patients assess the quality of life and the psychological symptoms they experience after surgery. The results of the statistical analysis do not reveal a correlation between the quality of life score and the physical symptoms score. Patients in the study assess the quality of life, largely based on the presence or absence of psychological symptoms such as irritability, depression, nervousness, despair, tension, anxiety. Physical symptoms such as lack of appetite, pain, dizziness, tension, nausea, fatigue, digestive problems are not critical criteria for assessing the quality of life.

2. Patients who showed increased adherence to the exercise program at one month after surgery, maintained their physical activity level at 3 and 6 months after surgery. Numerous studies, based on the Theories of Behavioral Changes, conclude that helping the patient to set personal goals and encouraging them to monitor their daily physical activity level in writing has a positive effect on the increase in physical activity levels. Precise monitoring of the physical activity level and the use of predefined monitoring criteria improve the maintenance of physical activity behaviors at 6-9 months.

3rd study. The effect of an antioxidant complex and physical effort on experimental lymphedema

Objectives. In animals with experimental lymphedema, we wanted to investigate the following:

a) the changes in the oxidant/antioxidant balance:

- with physical effort,
- with antioxidant supplementation,
- with physical effort and antioxidant supplementation;

b) pain sensitivity.

Groups (n=10 animals): female Wistar rats, 6-7 months old, weigh 280-300g:

Group I: witness;

Groups II-V: underwent surgery for right axillary lymph node dissection;

Group III: with physical effort after surgery;

Group IV: with antioxidant supplementation;

Group V: with physical effort and antioxidant supplementation.

Results

1. Experimentally induced lymphedema determines significant decrease in oxidative stress on day 21 due to malondialdehyde values, significant increase in right foreleg volume

from day 3, followed by decreases to day 21, and significant decrease in pain sensitivity threshold with maximum values on days 3 and 7, compared to the initial values.

2. Physical effort in animals with experimentally induced lymphedema determines a significant decrease in oxidative stress due to malondialdehyde on day 21, significant increase in right anterior right volume from day 3 followed by decreases to day 21 and significant decrease in pain sensitivity, with maximum values on day 3 and 7, compared to the initial values.

3. Supplementation with an antioxidant complex in animals with experimentally induced lymphedema determines a decrease in oxidative stress due to malondialdehyde on day 21, the values being the lowest relative to controls, the significant increase in the right anterior limb volume followed by decreases on day 21 and a significant decrease in pain sensitivity threshold, with peak values on day 3 and 7 followed by increases over the initial values.

4. Associated physical effort and antioxidant supplementation leads to a significant decrease in oxidative stress due to malondialdehyde on day 21 compared to controls, significant increase in right anterior limb volume from day 3 followed by decreases to day 21, significant decreases in pain sensitivity threshold with maximum values on day 3 and 7, followed by increases compared to the initial values.

5. Supplementation with an antioxidant complex has benefits on decreasing oxidative stress, compared to exercise-associated antioxidant complex therapy, lymphedema values are at the lowest level and pain sensitivity significantly increases.

4th study. Histopathological changes induced by physical effort and antioxidant supplementation in experimental lymphedema

Objectives. We observed histopathological changes in vascular and muscular tissue in a model of experimental lymphedema produced by:

- administration of an antioxidant complex;
- physical effort;
- administration of an antioxidant complex and physical effort.

Groups: The groups (n = 10 animals / group), of 6-7 months old Wistar rats weighing 280-300 g, were grouped as follows:

- Group I: witness;
- Group II: animals with physical effort;
- Group III: animals with antioxidant supplementation;
- Group IV: animals with antioxidant supplementation and physical effort.

Results

1. Experimental lymphedema causes vasodilatation and inflammatory infiltrate, lymphatic neoformation and muscular fibrosis.

2. Physical effort in experimental lymphedema determines vasodilatation in blood and lymphatic vessels, discreet inflammation, lymphatic vessel neoformation and severe fibrosis.

3. Antioxidant supplementation in experimental lymphedema causes vasodilatation in blood and lymphatic vessels, discrete inflammation, reduced neoformation process and mild fibrosis.

4. Antioxidant supplementation and physical effort in experimental lymphedema causes variable changes (normal aspect or vasodilatation), discrete inflammation, reduced neoformation and massive fibrosis.

5. Associating antioxidant supplementation with physical effort in experimental lymphedema leads to the lymphedema reduction and may be used as therapy for lymphedema.

GENERAL CONCLUSIONS

1. Early application of physiotherapy in patients with mastectomy, treated preoperatively with hormone therapy, chemotherapy and radio-chemotherapy therapy, contributes to improvement of scapulohumeral joint's range of motion and clinical symptomatology.

2. Adherence to the recovery exercise program depends on the perception of quality of life and increases longitudinally within 3-6 months, which can contribute to improvement in patients' quality of life.

3. Physical exercise within the physiotherapy program after breast cancer surgery is regional and low intensity.

4. The experimental model of induced lymphedema in female rats attests the involvement of oxidative stress in the pathophysiology of lymphedema.

5. In animals with experimental lymphedema, physical effort is general and low intensity.

6. Experimental studies in female rats with induced lymphedema, whether or not associated with physical exercise, lead to a significant decrease in the oxidative stress after 21 days and significant decrease in algal sensitivity at 3 and 7 days.

7. Antioxidant supplementation of the female rats with induced lymphedema has significantly favorable effects compared to associated therapy: antioxidant supplementation and physical effort, with decreases in oxidative stress and increases in the algal sensitivity.

8. Low intensity physical exercise in patients and low intensity in physical effort in animals could have antioxidant effects and could contribute to increasing the antioxidant defense of the cells.

9. The histopathological study on the association of an antioxidant complex and physical effort in experimental lymphedema shows the reduction of lymphedema and recommends this treatment as a prospective therapy in its improvement.

SELECTIVE REFERENCES

27. Pușcaș D, Zamora E, Vlad C. Recuperarea prin exercițiu fizic și masaj în cancerul de sân operat. Ed. Risoprint, ClujNapoca, 2013; 47-51.

33. Hsieh CC, SprodLK, Hydock DS, Carter SD, Hayward R, Schneider CM. Effects of a supervised exercise intervention on recovery from treatment regimens in breast cancer survivors. *OncolNurs Forum*, 2008;35(6):909-15, doi: 10.1188/08.ONF.909-915.

34. Petito E, Nazário A, Martinelli S, Facina G, De Gutiérrez M. Application of a domicile-based exercise program for shoulder rehabilitation after breast cancer surgery. *Rev Lat-Am Enfermag*, 2012; 20(1):35-43.
40. Britton B, Purushotam AD. Understanding breast cancer-related lymphoedema. *Surgeon*, 2009; 7(2):120-124.
48. Liu N, Zhang Y. Magnetic Resonance Lymphangiography for the Study of Lymphatic System in Lymphedema. *J Reconstr Microsurg*, 2016; 32(1):66-71, doi: 10.1055/s-0034-1384213.
54. Rockson SG. Experimental lymphedema: can cellular therapies augment the therapeutic potential for lymphangiogenesis?. *J Am Heart Assoc* 2017; 1:e003400.
90. Pușcaș D, Achimaș-Cadariu P, Vlad C, Moț A, Tache S. Physiotherapy following breast surgery for cancer. *EpSBS*, disponibil online pe: <http://dx.doi.org/10.15405/epsbs.2017.05.02.202>.
102. Pușcaș DM, Tache S. The importance of an exercise program in breast cancer related lymphedema. *Palestrica of the third millennium- Civilisation and sport* 2015; 16(2):172-175.
106. Pușcaș D, Achimaș-Cadariu P, Vlad C, Pop F, Tache S. Adherence to a recovery exercise program of scapulohumeral articulation after breast cancer surgery. *EpSBS*, disponibil online pe: <http://dx.doi.org/10.15405/epsbs.2017.05.02.10>.
107. Kohlstedt SS, Weissbrod CS, Colangelo AM, Carter MM. Psychological Factors Influencing Exercise Adherence among Females. *Psychology*, 2013. 4(12):917-923.
108. Cadmus-Bertram L, Irwin M, Alfano C, Campbell K, Duggan C, Foster-Schubert K, Wang CY, McTiernan A. Predicting Adherence of Adults to a 12-Month Exercise Intervention. *J Phys Activ Health*, 2014; 11(7):1304-12, doi: 10.1123/jpah.2012-0258.
127. Pușcaș D, Tache S, Moldovan R. The effect of antioxidant complex and exercise on induced lymphedema in rats. *Palestrica of the third millennium- Civilisation and sport* 2016; 17(3):193-198.
128. Pingitore A, Pereira LGP, Mastorci F, Quinones A, Iervasi G, Vassalle C. Exercise and oxidative stress: Potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutricion*, 2015; 31:916-922.
129. Biswas SK. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox?. *Oxidative med cell longev*, 2016; available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/5698931/>.
132. Borek C. Dietary Antioxidants and Human Cancer. *J Restorat Med*, 2017; 6(1):53-61, doi:10.14200/jrm.2017.6.0105.
153. Ly LC, Raghu PK, Mehrara BJ. Inflammatory manifestations of lymphedema. *Int J Mol Sci*, 2017; 18:171.
154. Pușcaș D, Tache S. Changes in redox homeostasis and histopathology in experimental lymphedema. *Acta Med Mediterr* 2018; 34(5):1317-1326.
158. Cifuentes DJ, Rocha LG; Silva LA, Brito AC, Rueff-BarrosoCCR, Porto LC, Pinho RA. Decrease in oxidative stress and histological changes induced by physical exercise calibrated in rats with osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2010; 18(8):1088 - 1095.