

NEGATIVNI VPLIVI IN POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKA DOJKE NA FUNKCIJO RAMENSKEGA SKLEPA

NEGATIVE CONSEQUENCES OF BREAST CANCER TREATMENT ON THE FUNCTION OF THE SHOULDER JOINT

Teja Kovačec Hermann, dr. med.

Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča, Ljubljana

Povzetek

Rak dojke je v razvitem svetu najpogostejši rak pri ženskah in predstavlja pomemben javnozdravstveni problem. Kakovost življenja po zdravljenju raka dojke je manjša zaradi prisotnosti limfedema, zmanjšane mišične moči v zgornjem udu, bolečine in zmanjšanih obsegov gibov v ramenu. Težave z ramenskim sklepom so pogost zaplet zdravljenja raka dojke in lahko bistveno vplivajo na funkcijo zgornjega uda. Večina raziskav se osredotoča na bolečino in klinične znake, ki se pojavijo v ramenu po zdravljenju raka dojke. Etiologija bolečine ali mišično-skeletnih motenj pri teh bolnicah je redko opisana. Vzroke za omenjene težave lahko razdelimo v tri etiološke skupine: mišično-skeletne, limfo-vaskularne in nevrološke motnje. V tem prispevku na kratko povzemamo njihove značilnosti. Zgodnja in učinkovita prepoznavna težav ter ustrezno diagnostično in terapevtsko ukrepanje lahko preprečijo dodatne zaplete in pomembno izboljšajo kakovost življenja bolnikov.

Ključne besede:

rak dojke; ramenski sklep; težave; bolečina

Abstract

Breast cancer is the most common cancer in women in the developed world and is a major public health problem. The quality of life after breast cancer treatment is impaired due to the presence of lymphedema, decreased upper limb strength, pain and decreased range of motion in the shoulder. Shoulder joint problems are a common complication of breast cancer treatment and can significantly affect upper limb function. Most research focuses on pain and clinical signs that occur in the shoulder after breast cancer treatment. The aetiology of pain or musculoskeletal disorders in these patients is rarely described. The causes of these problems can be divided into three aetiological categories: musculoskeletal, lymphovascular and neurological disorders. We briefly summarise their specific characteristics. Early and effective problem identification, appropriate diagnostic and therapeutic intervention can prevent additional complications and significantly improve patients' quality of life.

Key words:

breast cancer; shoulder joint; problems; pain

UVOD

Rak dojke je v razvitem svetu najpogostejši rak pri ženskah in predstavlja pomemben javno-zdravstveni problem. Presejalni programi in zdravljenje raka dojke so v zadnjih letih zelo napredovali, zato se je stopnja preživetja zvišala (1). Daljše preživetje poleg telesnih zapletov zdravljenja raka dojke prinaša tudi potrebo

po izvajanju ustrezne preventive in rehabilitacije za čim boljše telesno in psihično kakovost življenja (2, 3).

V Sloveniji je v letu 2015 za rakom dojke zbolelo 1319 žensk in osem moških. Pojavnost v zadnjih desetletjih narašča (4). Rak dojke zdravimo s kombinacijo kirurškega in sistemskega zdravljenja ter obsevanja. Izbor in zaporedje načinov zdravljenja sta odvisna

od razširjenosti in histopatoloških lastnosti bolezni (5). Smrtnost zaradi raka dojke upada, kljub temu pa bolniki čutijo posledice bolezni v vsakodnevnem življenju (6). Kakovost življenja je med drugim nižja tudi zaradi prisotnosti limfedema, zmanjšane moči v zgornjem udu, bolečine in zmanjšane obsega gibljivosti v ramenskem sklepu (7-9). Bolniki po kirurškem zdravljenju raka dojke pogosto navajajo bolečino v rami in zmanjšano funkcijo zgornjega uda (10). Sistematični pregled raziskav, ki so preučevale težave z zgornjim udom po zdravljenju raka dojke, kaže na visoko prevalenco težav. Bolniki poročajo o omejenem obsegu gibov v ramenskem sklepu (<1 % – 67 %), zmanjšani mišični moči (9 % – 28 %), bolečini v roki/rami (9 % – 68 %) in prisotnem limfedemu (0 % – 34 %) (11). Opisane težave so lahko prisotne še dolgo po zaključenem zdravljenju, saj ima od 15 % do 30 % preživelih bolnikov bolečino, zmanjšan obseg gibov v ramenskem sklepu in zmanjšano mišično moč tudi po petih letih sledenja (12–14). Težave z ramenskim sklepom so povezane z manjšo telesno dejavnostjo, povečanim indeksom telesne mase in nižjo kakovostjo življenja (14).

Kot vzrok za težave v akutni fazi zdravljenja avtorji najpogosteje navajajo kirurški poseg in radioterapijo, ki povzročita brazgotinjenje, fibrozo in skrajšanje mehkih tkiv (15–17). V obdobju po kirurškem zdravljenju se lahko pojavijo adhezivni kapsulitis, miofascialna disfunkcija in/ali okvare živčevja, kar vodi v pojav bolečine in manjši obseg giba ramenskega obroča (15–18). Zaradi krajših prsnih mišic in ožjega subakromialnega prostora je ramenska os usmerjena bolj naprej. To lahko vodi v okvaro tetiv rotatorne manšete in s tem zmanjšan obseg gibov in bolečino (16, 17). Bolečina, omejena gibljivost v ramenskem sklepu in manjša mišična moč se lahko pojavijo kot zgodnji ali pozni zapleti zdravljenja raka dojke (9). Dodaten vzrok za težave so lahko tudi motnje v delovanju limfnega žilja in razvoj limfedema (16–20). Manjša raziskava je primerjala zdrave ženske z ženskami, ki so bile zdravljene zaradi raka dojke (stadij 0-III) in so zaključile z zdravljenjem v šestih mesecih. Izkazalo se je, da imajo bolnice manjšo mišično moč, manjši aktivni obseg giba v ramenu in več težav z ramenskim sklepom (21). Hiddingova s sodelavci je v sistematičnem pregledu literature povzela, da bolečino v ramenu povzročajo odstranitev pazdušnih bezgavk, zdravljenje z zolendronske kisline in zdravljenje z radioterapijo pred kemoterapijo (raven dokazov 1). Bolečino povzroča tudi biopsija varovalne bezgavke in radioterapija (raven dokazov 2) (22). Manjši obseg giba v smeri odročanja, predročanja in zunanje rotacije povzročata mastektomija in radioterapija v področju pazduhe (raven dokazov 1), manjši obseg giba povzročajo izpraznitev pazdušnih bezgavk in radioterapija v področju prsnega koša (raven dokazov 2) (22). Čeprav se večina raziskav osredotoča na bolečino in klinične znake, kot so edem ali omejen obseg giba v ramenskem sklepu po zdravljenju raka dojke, pa je etiologija bolečine ali mišičnoskeletnih motenj pri teh bolnicah redko opisana. Stubblefield je prvi avtor, ki je vzroke za omenjene težave in njihovo zgodnjo prepoznavo označil za ključno pri zagotavljanju optimalne rehabilitacije in posledično najboljšega izida zdravljenja raka dojke (15). Vzroke je razdelil v tri etiološke skupine: mišično-skeletne, limfo-vaskularne in nevrološke motnje (23). V nadaljevanju povzemamo značilnosti vseh treh.

1. MIŠIČNO-SKELETNE MOTNJE

1.1. Adhezivni kapsulitis

Ena od pogostih mišično-skeletnih motenj pri bolnicah z rakom dojke je adhezivni kapsulitis (AK) ali t.i. »zamrzla rama« (23, 24), ki opisuje slabo gibljivo in/ali bolečo ramo. Glavna dejavnika tveganja za pojav AK pri teh bolnicah sta starost od 50 do 59 let in mastektomija (24). Bolezen poteka postopno v treh kliničnih fazah. V prvi fazi je prisotna bolečina brez zmanjšane obsega gibljivosti. V drugi fazi je prisotna vse slabša gibljivost v ramenskem sklepu, predvsem v smeri zunanje rotacije in odročanja (25). V tretji fazi se začne bolečina umirjati in sledi postopno izboljšanje gibljivosti (25). Vzrok AK so lahko vsa stanja, ki povzročajo omejen obseg giba v ramenskem sklepu (lokalna bolečina po kirurškem zdravljenju, rekonstrukcija dojke, patologija rotatorne manšete, radikulopatija, lokalna ponovitev tumorja, kostni zasevki, okužba, obsevanje ...) (23). Diagnoza je klinična (26), zdravljenje pa vključuje fizioterapijo, delovno terapijo in nesteroidne antirevmatike. Pogosto se uporablja tudi znotrajsklepna aplikacija kortikosteroidov, katerih učinek ni zanesljiv. Artrografsko raztezanje sklepne ovojnice ima lahko kratkoročen vpliv na bolečino in obseg giba, ni pa jasno, ali je v primerjavi z drugimi metodami zdravljenja boljše izbira (27).

1.2. Sindrom rotatorne manšete

V splošni populaciji sta bolezen rotatorne manšete (RM) in ute-snitveni sindrom pogost vzrok bolečine v ramenskem sklepu, ni pa jasno, kakšna je pojavnost pri bolnicah z rakom dojke (17). Biomehansko neravnovesje kot posledica onkološkega zdravljenja, skrajšava prsnih mišic in mehkih tkiv ter posledična sprememba položaja tetiv RM v ožjem subakromialnem prostoru so dejavniki, ki vplivajo na bolezen RM (17, 23). Postavitev diagnoze je ponavadi klinična. Poleg bolečine in omejenega obsega giba v ramenskem sklepu si pri kliničnem pregledu lahko pomagamo s Kennedy-Hawkinsovim, z Neerovim in Jobovim testom (28). Kennedy-Hawkinsov test je visoko občutljiv in zmerno specifičen, Neerov test je zmerno občutljiv in specifičen za subakromialno utesnitev (29, 30).

Terapevtske vaje lahko izboljšajo funkcijo in zmanjšajo bolečino pri bolezni RM, kombinacija mobilizacije ramenskega sklepa in terapevtskih vaj pa še dodatno izboljša rezultat zdravljenja (26). Za dodatno slikovno diagnostiko se lahko odločimo pri bolnicah, pri katerih ni dobrega odgovora na konzervativno obravnavo ali pri bolnicah, pri katerih se stanje poslabšuje. Rentgensko slikanje, magnetnoresonančno slikanje in ultrazvočna preiskava so nam lahko v pomoč pri potrditvi kliničnega suma patologije RM in pri izključitvi drugih bolezenskih stanj, kot so tumor, zlom, avaskularna nekroza ali okužba (31).

1.3. Miofascialni bolečinski sindrom

Miofascialni bolečinski sindrom (MFS) je regionalni bolečinski sindrom ter pogost vzrok kronične bolečine pri bolnicah po zdravljenju raka dojke (15, 32). Prispeva lahko k slabši funkciji

zgornjega uda, omejeni gibljivosti, zmanjšani mišični moči, limfedemu, spremenjeni drži telesa ter spremenjeni kinematiki (33). Za sindrom so značilne t.i. prožilne točke. Ob pritisku na prožilno točko se pojavi lokalna in oddaljena bolečina po značilnem vzorcu (18). Eno leto po operaciji je MFS prisotna pri 45 % bolnikov (18). Prožilne točke so največkrat prisotne v mišici trapezius, ki je tudi najbolj občutljivo področje pri bolnikih z rakom dojke (34). Prisotne so lahko še v mišicah RM, v mišici latissimus dorzi, v mišici serratus anterior in v mišici pectoralis major (34). Za obvladovanje bolečinskega sindroma se pogosto uporabljajo igelna desenzibilizacija miofascialnih prožilnih točk in fizioterapevtski postopki (18), čeprav so rezultati ene od raziskav pokazali, da miofascialna terapija poleg fizioterapije po enoletnem sledenju ne prispeva k dodatnemu izboljšanju funkcije zgornjega uda (33).

1.4. Kostni zasevki

Do razvoja rakave bolezni v kosti lahko pride tudi več let po primarnem zdravljenju onkološkega bolnika (23). Pri raku dojke je razsoj v kosti opisan pri 60 % bolnikov (35). Najpogostejše zaseva v rebra, vretenca, medenico in proksimalne dele dolgih kosti. Nadlahtnica je najpogostejše mesto zasevkov v zgornjem udu (23, 35). Bolečina pri kostnih zasevkih je praviloma topa in stalna ter se pri gibanju stopnjuje. Ob pojavu kostnih zasevkov se poveča tudi tveganje za nastanek patoloških zlomov (36). Diagnozo postavimo s slikovnimi metodami. Rentgensko (RTG) slikanje nam potrdi prisotnost in velikost kostnih zasevkov (37). Scintigrafija kosti je preiskava, pri kateri lahko opravimo pregled celotnega skeleta (37). Pri oceni obsega bolezni in načrtovanja radioterapije sta uporabni metodi računalniška tomografija (CT) ali MRI (37). Zdravljenje obsega zdravila za lajšanje bolečine, kot so nesteroidni antirevmatiki, opiodi in bisfosfonati (23). V poštev pride tudi paliativno obsevanje in kemoterapija (15). Profilaktična kirurška stabilizacija je metoda izbora zdravljenja, če simptomi vztrajajo kljub nekirurškemu zdravljenju (36). Cilji zdravljenja so zmanjšanje bolečine, ohranitev funkcije zgornjega uda in izboljšanje kakovosti življenja.

2. LIMFOVASKULARNE MOTNJE

2.1. Sindrom strune ali sindrom mreže v pazduhi

Sindrom strune ali sindrom mreže v pazduhi (*angl.* axillary web sindrom, AWS) je zelo slabo razumljen in malo raziskan pojav po zdravljenju raka dojke (38). Pojavnost AWS je visoka pri bolnikih po kirurškem zdravljenju raka dojke in odstranitvi ene ali več pazdušnih bezgavk (38). Na podlagi rezultatov raziskave Koehlerja s soavtorji je pojavnost AWS ocenjena na 86 % (39). Patogeneza AWS je nejasna (19). V klinični sliki je prisotno boleče fibrozno tkivo, ki se v podkožju pazduhe lahko zatipa v obliki traku, vrvi ali strune. Fibrozno tkivo se lahko širi iz pazdušne kotanje v dojko, na trebuh in na hrbet. Pogosto se razteza iz pazdušne kotanje proti komolčni kotanji in proti zapestju. Sindrom povzroča boleče odročenje v ramenskem sklepu (38, 40). Vrh pojavnosti je dva do osem tednov po kirurškem posegu, lahko pa se pojavi tudi

kasneje (39). Dejavnika tveganja za pojav AWS sta nižja starost in nizek indeks telesne mase (40). Pri obravnavi sindroma je pomembna edukacija bolnikov in strokovnega osebja. V literaturi obstaja več prikazov primerov, kjer so za lajšanje AWS uporabili analgetike, manualno terapijo, masažne tehnike in raztezne vaje. Učinkovito zdravljenje zaenkrat še ni podprto z dokazi, lahko pa mine spontano (38, 39).

2.2. Globoka venska tromboza

Venski tromboembolizmi (VTE) so drugi najpogostjši vzrok smrti pri bolnikih z rakom. Tveganje za pojav VTE je pri bolnikih z rakom večje kot v splošni populaciji in je tri- do petkrat večje pri bolnikih po kirurškem posegu ter šest in pol krat večje pri bolnikih na kemoterapiji. Tveganje je povečano tudi pri bolnikih, ki so že preboleli globoko vensko trombozo (GVT) (41). V klinični sliki je prisotna oteklina, lahko tudi bolečina in rdečina. Doppler ultrazvok je diagnostična metoda za potrditev diagnoze (42). Zdravimo z antikoagulantno terapijo. Pri bolnikih z rakom dojke je lahko povečano tveganje za pojav GVT tudi posledica zdravljenja s hormonskimi zdravili (tamoksifen) (43).

2.3. Limfedem

Limfedem nastane kot posledica motnje v delovanju limfnega sistema, ki povzroči zastoj limfne tekočine v tkivu (9). Povzročča oteklino, občutek težkega zgornjega uda, spremembe na koži, slabo gibljivost sklepov in povečano tveganje za okužbo kože (44). Diagnozo postavimo z anamnezo in usmerjenim kliničnim pregledom (44). Če se oteklina pojavi nekaj mesecev po zdravljenju raka dojke, je kot vzrok oteklina pomembno izključiti GVT (44). Cilji zdravljenja limfedema so zmanjšanje obstoječe oteklina, preprečevanje okužb, psihološka podpora in seznanitev bolnika z možnimi načini zdravljenja (45). Standardno začetno zdravljenje limfedema zgornjih udov je uporaba sistemov kratkoelastičnih povojev (45). Ročna limfna drenaža kot samostojna metoda nima večjih učinkov, vedno jo moramo kombinirati s kompresijskim bandažiranjem. Nujno je vzdrževalno zdravljenje s kompresijskimi rokavi po meri ob upoštevanju kontraindikacij (45). V obravnavo limfedema vključimo tudi terapevtske vaje in terapijo z laserjem (44). Zdravljenje limfedema je pomembno tudi za uspešno obravnavo drugih vzrokov bolečine v zgornjem udu po zdravljenju raka dojke (44).

3. NEVROLOŠKE MOTNJE

3.1. Vratna radikulopatija

Vratna radikulopatija je pogost vzrok bolečine pri bolnikih po zdravljenju raka dojke (23). Bolečina je po naravi nevropatska in sledi dermatomski razporeditvi okvarjene korenine ali korenin. Iz vratu seva v zgornji ud, prisotni so še simptomi in znaki mravljinčenja, oslabitev mišične moči ter motnje občutkov (23). Za izključitev hrbtenjačnih zasevkov, epiduralne bolezni in leptomeningealne razširitve osnovne bolezni, od diagnostičnih metod lahko izberemo MR slikanje z ali brez gadolinijevega kontrastnega sredstva (23,

46). Elektrodiagnostično testiranje nam je lahko v dodatno pomoč pri ugotavljanju ravni okvarjene korenine in pri izključitvi drugih vzrokov težav, kot so lahko periferne nevropatije ali brahialna plexopatija (23, 46). Rezultate preiskave je potrebno ustrezno interpretirati glede na klinično sliko in slikovne preiskave (46). Zdravljenje je odvisno od intenzivnosti simptomov in znakov ter od etiološke podlage težav. V primeru manj izraženih simptomov in znakov se lahko poslužimo protibolečinskih zdravil, fizioterapevtskih postopkov in delovne terapije (46). Pri bolj intenzivno izraženi bolečini lahko poskusimo še zdravljenje z vratnimi epiduralnimi steroidnimi injekcijami (15), ki zmanjšajo vnetje živčne korenine, zmanjšajo nociceptivni priliv iz somatskih živcev, stabilizirajo živčne membrane in blokirajo sintezo neuropeptidov, ki sodelujejo pri bolečini (46). Pri večini bolnikov je konzervativna obravnava uspešna (46, 47). V primeru napredovanja nevroloških izpadov, pojava znakov mielopatije, najdbe lezij v kosteh, ligamentarne nestabilnosti ali patološkega zloma vretenc pride v poštev kirurška terapija (46). Pri radikulopatiji, ki je posledica rakave bolezni, moramo zdraviti osnovni vzrok težav z onkološkim zdravljenjem (kemoterapijo, obsevanjem ali ponovim kirurškim posegom) (15, 23). Tudi pri teh bolnikih se za ohranjanje funkcijskega stanja in zmanjšanja bolečine lahko poslužimo fizioterapevtskih postopkov in delovne terapije. Pred predpisom se moramo prepričati o morebitnih kontraindikacijah za terapevtske postopke, npr. mehanska nestabilnost, mielopatija ali napredovanje nevroloških simptomov (15).

3.2. Brahialna plexopatija

Brahialna plexopatija pri bolnikih po zdravljenju raka dojke najpogosteje nastane kot posledica obsevanja, lokalne ponovitve tumorja ali pojava zasevkov v brahialni pletež (15, 23). Povzroča hude bolečine v ramenu in prsnem košu, pridružene so še motnje občutenja in mišične moči, na novo se lahko pojavi limfedem (9, 48). V osemdesetih letih prejšnjega stoletja je bila zaradi načina apliciranega obsevanja večja incidenca okvar perifernih živcev in brahialnega pleteža (9, 15, 48). V sodobnem času so za zaščito mehkih tkiv in živčnih struktur med obsevanjem spremenili dozo na frakcijo, ustrezno prilagodili frakcioniranje obsevanja in vpeljali dodatne postopke, ki zaščitijo brahialni pletež med obsevanjem. Posledično je pojavnost brahialne plexopatije, kot posledice obsevanja (BPO), v sodobnem času redkejša (9, 15, 48). Pri razlikovanju maligne brahialne plexopatije (MBP) od BPO, nam je lahko v pomoč klinična slika (49). Pri MBP je navadno okvarjen spodnji del pleteža. Tak bolnik ima v klinični sliki tudi Hornerjev sindrom. BPO navadno prizadene zgornji del brahialnega pleteža, napreduje počasneje in je praviloma manj boleča (23, 49). Za razlikovanje med njima je ključna slikovna diagnostika z MR tomografijo brahialnega pleteža z ali brez kontrastnega sredstva (49). Elektrodiagnostične preiskave so nam lahko v pomoč. Vzorec miokimije pri BPO je prisoten pri 60 % bolnikov, praviloma pa ni prisoten pri MBP (15, 48). Pomembno se je zavedati, da sta BPO in MBP lahko pri bolniku prisotni hkrati. Razlikovanje med obema pa je izjemno pomembno, predvsem zaradi ustrezne nadaljnje obravnave in zdravljenja (15). Brahialna plexopatija je, ne glede na vzrok okvare, nepopravljiva okvara in pogosto napreduje do stanja t.i. „viseče roke“ (49). Zdravljenje

vključuje obvladovanje bolečine s protibolečinskimi zdravili, fizioterapevtske in delovno terapevtske postopke ter opremo z medicinsko-tehničnimi pripomočki (15).

3.3. Pomastektomijski bolečinski sindrom

Pomastektomijski bolečinski sindrom (PMBS) je kronični bolečinski sindrom po kirurškem zdravljenju raka dojke. Pogosto je spregledan ali neprepoznan (50). Zaenkrat še ni uveljavljene definicije PMBS (51). Brackstonova je za lažje klinično in raziskovalno delo predlagala, da PMBS definiramo kot bolečino, ki se pojavi po kateremkoli kirurškem zdravljenju raka dojke. Bolečina je po intenzivnosti zmerna do huda in ima lastnosti nevropatske bolečine. Pojavi se v predelu zdravljenega dojke/prsnega koša, v pazduhi in/ali v roki, traja vsaj šest mesecev, je prisotna vsaj štiri dni v tednu, več kot 12 ur na dan in se pojača pri gibanju v ramenskem obroču ter povzroča omejen obseg giba v ramenskem sklepu (52). Avtorji kot vzroki za razvoj PMBS omenjajo poškodbo interkostobrahialnega živca med operacijo, poškodbo aksilarnega živca, incizijsko bolečino, mišičnoskeletno bolečino in bolečino, ki jo povzroči nevrom (15, 51).

Podobno klinično sliko lahko povzročijo tudi kompleksni regionalni bolečinski sindrom, AWS, radikulopatije in brahialna plexopatija (50). Rehabilitacijski protokoli za obravnavo PMBS morajo biti individualni (51). Možni načini obvladovanja PMBS so lahko nefarmakološki s psihološko podporo, transkutano električno živčno stimulacijo, fizioterapijo, delovno terapijo in desenzitizacijskimi tehnikami. Od farmakoloških so na voljo gabapentin, venlafaxine/duloxetine, triciklični antidepresivi kot so amitriptilin, imipramin, nortriptiline, kapsaicinske kreme in lidokaiski obliži (50).

ZAKLJUČEK

Bolečina, omejena gibljivost v ramenskem sklepu in težave z zgornjim udom so pogosti zapleti zdravljenja raka dojke in lahko bistveno vplivajo na funkcijo zgornjega uda ter vplivajo na kakovost življenja. Etiološko lahko vzroke za težave v ramenskem sklepu po zdravljenju raka dojke razdelimo na nevrološke, mišično-skeletne in limfo-vaskularne okvare.

Zgodnja in učinkovita prepoznavna težav ter ustrezno diagnostično in terapevtsko ukrepanje lahko preprečijo dodatne zaplete in pomembno izboljšajo kakovost življenja bolnikov.

Literatura:

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127(12): 2893–917.
2. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on

- mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(17): 1784–92.
3. Testa A, Iannace C, Di Libero L. Strengths of early physical rehabilitation programs in surgical breast cancer patients: Results of a randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2014; 50(3): 275–84.
 4. Rak v Sloveniji 2015 Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018. Dostopno na https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2015.pdf (citirano 30. 4. 2019).
 5. Onkološki inštitut Ljubljana: vrste raka- rak dojke. Dostopno na https://www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/vrste_raka/rak_dojk/ (citirano 30. 4. 2019).
 6. Shimozuma K, Ganz PA, Petersen L, Hirji K. Quality of life in the first year after breast cancer surgery: rehabilitation needs and patterns of recovery. *Breast Cancer Res Treat.* 1999; 56(1): 45–57.
 7. Devoogdt N, Van Kampen M, Christiaens MR, Troosters T, Piot W, Beets N, et al. Short- and long-term recovery of upper limb function after axillary lymph node dissection. *Eur J Cancer Care.* 2011; 20(1): 77–86.
 8. Rietman JS, Dijkstra PU, Hoekstra HJ, Eisma WH, Szabot BG, Groothoff JW, et al. Late morbidity after treatment of breast cancer in relation to daily activities and quality of life: a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2003; 29(3): 229–38.
 9. Hayes SC, Johansson K, Stout NL, Prosnitz R, Armer JM, Gabram S, et al. Upper-body morbidity after breast cancer: Incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of care. *Cancer.* 2012; 118 (8): S2237-49.
 10. McNeely ML, Campbell K, Ospina M, Rowe BH, Dabbs K, Klassen TP, et al. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 6: CD005211.
 11. Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Herbert RD, Beith JM. Prognosis of the upper limb following surgery and radiation for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 110(1): 19-37.
 12. Hopwood P, Sumo G, Mills J, Haviland J, Bliss JM. The course of anxiety and depression over 5 years of follow-up and risk factors in women with early breast cancer: results from the UK Standardisation of Radiotherapy Trials (START). *Breast.* 2010; 19(2): 84–91.
 13. Sagen Å, Kåresen R, Sandvik L, Risberg MA. Changes in arm morbidities and health-related quality of life after breast cancer surgery a five-year follow-up study. *Acta Oncol.* 2009; 48(8): 1111-8.
 14. Nesvold IL, Reinertsen KV, Fosså 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. Stubblefield MD, Keole N. Upper body pain and functional disorders in patients with breast cancer. *PM R.* 2014; 6(2): 170-83.
 16. Cheville AL, Tchou J. Barriers to rehabilitation following surgery for primary breast cancer. *J Surg Oncol.* 2007; 95(5): 409-18.
 17. Ebaugh D, Spinelli B, Schmitz KH. Shoulder impairments and their association with symptomatic rotator cuff disease in breast cancer survivors. *Med Hypotheses.* 2011; 77(4): 481-7.
 18. Lacomba MT, Del Moral OM, Coperias Zazo JL, Gerwin RD, Goñi AZ. Incidence of myofascial pain syndrome in breast cancer surgery: a prospective study. *Clin J Pain.* 2010; 26(4): 320-5.
 19. Torres Lacomba M, Mayoral Del Moral O, Coperias Zazo JL, Yuste Sánchez MJ, Ferrandez JC, Zapico Goñi A. Axillary web syndrome after axillary dissection in breast cancer: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 117(3): 625–30.
 20. Moskovitz AH, Anderson BO, Yeung RS, Byrd DR, Lawton TJ, Moe RE. Axillary web syndrome after axillary dissection. *Am J Surg.* 2001; 181(5): 434-9.
 21. Harrington S, Padua D, Battaglini C, Michener LA, Giuliani C, Myers J, et al. Comparison of shoulder flexibility, strength, and function between breast cancer survivors and healthy participants. *J Cancer Surviv.* 2011; 5(2): 167-74.
 22. Hidding JT, Beurskens CHG, Van Der Wees PJ, Van Laarhoven HWM, Nijhuis-van Der Sanden MWG. Treatment related impairments in arm and shoulder in patients with breast cancer: a systematic review. *PLoS One.* 2014; 9(5): e96748.
 23. Stubblefield MD, Custodio CM. Upper-extremity pain disorders in breast cancer. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006; 87(3): 96–9.
 24. Yang S, Park DH, Ahn SH, Kim J, Lee JW, Han JY, et al. Prevalence and risk factors of adhesive capsulitis of the shoulder after breast cancer treatment. *Support Care Cancer.* 2017; 25(4): 1317-22.
 25. Wong CK, Levine WN, Deo K, Kesting RS, Mercer EA, Schram GA, et al. Natural history of frozen shoulder: fact or fiction? A systematic review. *Physiotherapy.* 2017; 103(1): 40-7.
 26. Green S, Buchbinder R, Hetrick S. Physiotherapy interventions for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 2: CD004258.
 27. Buchbinder R, Green S. Effect of arthrographic shoulder joint distension with saline and corticosteroid for adhesive capsulitis. *Br J Sports Med.* 2004; 38(4): 384-5.
 28. Hegedus EJ, Goode A, Campbell S, Morin A, Tamaddoni M, Moorman CT, et al. Physical examination tests of the shoulder: a systematic review with meta-analysis of individual tests. *Br J Sports Med.* 2008; 42(2): 80-92.
 29. Leroux JL, Thomas E, Bonnel F, Blotman F. Diagnostic value of clinical tests for shoulder impingement syndrome. *Rev Rhum.* 1995; 62(6): 423–8.
 30. Itoi E, Kido T, Sano A, Urayama M, Sato K. Which is more useful the “full can test” or the “empty can test,” in detecting the torn supraspinatus tendon? *Am J Sports Med.* 1999; 27(1): 65–8.
 31. Nazarian LN, Jacobson JA, Benson CB, Bancroft LW, Bedi A, McShane JM, et al. Imaging algorithms for evaluating suspected rotator cuff disease: Society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology.* 2013; 267(2): 589–95.
 32. De Groef A, Van Kampen M, Dieltjens E, Christiaens MR, Neven P, Geraerts I, et al. Effectiveness of postoperative physical therapy for upper-limb impairments after breast cancer treatment: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015; 96(6): 1140-53.
 33. De Groef A, Van Kampen M, Verlvoesem N, Dieltjens E, Vos L, De Vrieze T, et al. Effect of myofascial techniques for treatment of upper limb dysfunctions in breast cancer survivors: randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2017; 25(7): 2119–27.
 34. De Groef A, Van Kampen M, Dieltjens E, De Geyter S, Vos L, De Vrieze T, et al. Identification of myofascial trigger points in breast cancer survivors with upper limb pain: Interrater reliability. *Pain Med.* 2018; 19(8): 1650–6.
 35. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004; 350(16): 1655-64.

36. Frassica FJ, Frassica DA. Evaluation and treatment of metastases to the humerus. *Clin Orthop Relat Res.* 2003; (415): S212-8.
37. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22(14): 2942–53.
38. Harris SR. Axillary web syndrome in breast cancer: a prevalent but under-recognized postoperative complication. *Breast Care.* 2018; 13(2): 132-5.
39. Koehler LA, Haddad TC, Hunter DW, Tuttle TM. Axillary web syndrome following breast cancer surgery: symptoms, complications, and management strategies. *Breast Cancer.* 2019; 11: 13-9.
40. Koehler LA, Blaes AH, Haddad TC, Hunter DW, Hirsch AT, Ludwig PM. Movement, function, pain, and postoperative edema in axillary web syndrome. *Phys Ther.* 2015; 95(10): 1345–53.
41. Khorana AA. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Ann Oncol.* 2009; 20(10): 1619-30.
42. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, et al. Ultrasound for lower extremity deep venous thrombosis: multidisciplinary recommendations from the society of radiologists in ultrasound consensus conference. *Circulation.* 2018; 137(14): 1505–15.
43. Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer.* 2009; 115(19): 4442–9.
44. Stubblefield MD. The underutilization of rehabilitation to treat physical impairments in breast cancer survivors. *PM R.* 2017; 9(S2): S317-23.
45. Planinšek Ručigaj T, Kozak M, Slana A, Bešič N, Cokan Vujkovic A, Grmek M, Stritar A KLN. Priporočila za obravnavo bolnikov z limfedemom. *Zdr Vestn.* 2018; 87(7–8): 393–402.
46. Caridi JM, Pumberger M, Hughes AP. Cervical radiculopathy: a review. *HSS J.* 2011; 7(3): 265-72.
47. Stubblefield MD, Keole N. Upper body pain and functional disorders in patients with breast cancer. *PM R.* 2014; 6(2):170-83.
48. Senkus-Konefka E, Jassem J. Complications of breast-cancer radiotherapy. *Clin Oncol.* 2006; 18(3): 229-35.
49. Jaecle KA. Neurological manifestations of neoplastic and radiation-induced plexopathies. *Semin Neurol.* 2004; 24(4): 385-93.
50. Zibelli A. Postmastectomy pain syndrome. In: *Challenging neuropathic pain syndromes: evaluation and evidence-based treatment.* Missouri: Elsevier; 2017: 113–7.
51. Wisotzky E, Hanrahan N, Lione TP, Maltser S. Deconstructing postmastectomy syndrome: implications for psychiatric management. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2017; 28(1): 153-69.
52. Brackstone M. A review of the literature and discussion: establishing a consensus for the definition of post-mastectomy pain syndrome to provide a standardized clinical and research approach. *Can J Surg.* 2016; 59(5): 294-5.