

FONDAZIONE
IRCCS POLICLINICO "SAN MATTEO"
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico di diritto pubblico
(D.M. 28/4/2006)
C.F. 00303490189 - P. IVA 00580590180
V.le Golgi, 19 - 27100 PAVIA

SCHEMA PER LA STESURA DEL PROTOCOLLO DI STUDIO

Argomento	Linfedema
PROPONENTE	Dott. Petrucci Lucia
Servizio	Riabilitazione Specialistica
Email	l.petrucci@smatteo.pv.it
Telefono	0382/502083 -502060
Data	26/02/2015
Titolo dello studio	Valutazione della qualità di vita dopo linfo-drenaggio manuale nel linfedema cronico dell'arto superiore post trattamento primario per carcinoma della mammella

1. Razionale

Il linfedema è definito come un accumulo di linfa nel tessuto sottocutaneo dovuto ad inabilità del sistema linfatico a mantenere una normale omeostasi tissutale dei fluidi (1). Il linfedema una volta instauratosi viene considerato una affezione cronica ed evolutiva le cui manifestazioni cliniche possono presentare quadri di gravità differenti. In particolare il linfedema dell'arto superiore post intervento (farmacologico, chirurgico, radiante) rappresenta una delle complicanze più temute nelle donne con tumore alla mammella. Ogni donna sottoposta a trattamento per carcinoma della mammella viene ritenuta a rischio di sviluppare il linfedema(2). L'ampia variabilità della incidenza (8%-65%) riportata in letteratura (2,3) dipende dalla diversità degli interventi, dalle problematiche legate alla diagnosi, dalla durata dell'edema senza trattamento, dalle non uniformità delle metodiche di misure utilizzate (3,4). La fisiopatologia non è ancora completamente chiarita (1,5) ma indubbiamente la dissezione del cavo ascellare rappresenta la principale causa del danno del sistema linfatico con accumulo di liquido interstiziale. La tecnica del linfonodo sentinella ha notevolmente ridotto l'insorgenza del linfedema che viene comunque riportata in letteratura con una frequenza di circa il 5% (6).

Anche se la dissezione dei linfonodi ascellari, la biopsia del linfonodo sentinella e la radioterapia del cavo ascellare sono associati allo sviluppo del linfedema per la alterazione della distribuzione e funzione dei vasi linfatici a livello ascellare, tuttavia ancora oggi non si sono completamente definiti i fattori di rischio associati alla comparsa del linfedema (1). Il numero dei linfonodi ascellari asportati, la chemioterapia neoadiuvante ed adiuvante, la radioterapia del cavo ascellare e sopraclaveare, l'obesità, e la infiammazione cronica indotta dal tumore sono considerati fattori di rischio per lo sviluppo del linfedema. La persistenza del linfedema porta complicanze che vanno dalla limitazione funzionale dell'arto, limitazione articolare, ipostenia muscolare. L'arto edematoso può comportare una disabilità importante, specialmente se l'arto è quello dominante. Sono interessati i movimenti fini della mano (allacciarsi i bottoni, raccogliere piccoli oggetti i movimenti complessi: vestirsi lavarsi, pettinarsi, ed i movimenti ripetitivi che richiedono l'uso dell'arto in sospensione ed il trasporto di oggetti più o meno pesanti. Inoltre nel linfedema si ha un maggiore rischio di linfangite. Le linfangiti rappresentano un rischio di progressione del linfedema perchè dopo ogni episodio linfangitico può aumentare il volume dell'arto con ulteriore limitazione funzionale. La cute interessata dal linfedema può andare incontro a delle distrofie, si riducono le proprietà di difesa con maggiori possibilità di infezioni e riduzioni della sensibilità. Il linfedema è la più comune morbidità dopo trattamento per il carcinoma della mammella (5) e comporta un danno funzionale, una disabilità cronica e distress psicologico, con impoverimento della qualità di vita. La alterazione del profilo di un distretto

<p>2 Obiettivo generale dello studio</p>	<p>Con questo studio ci proponiamo di valutare la qualità di vita con la scala di Weiss specifica per il linfedema dopo trattamento riabilitativo assistito. Il trattamento riabilitativo consta di linfo drenaggio manuale ed esercizi motori per l'arto superiore ed esercizi respiratori per donne con linfedema cronico dell'arto superiore presente da almeno 8 mesi e comparso dopo intervento per carcinoma della mammella.</p>
<p>2.1 Obiettivo primario - Come lo misuro:</p>	<p>Endpoint primario: valutazione della variazione della qualità di vita legata alla salute (HRQOL) al termine del trattamento fisioterapico somministrando una scala specifica per il linfedema: scala di Weiss.</p> <p>Verrà confrontato lo score di HRQOL calcolato con la scala di Weiss prima del trattamento, alla fine del trattamento fisioterapico</p>
<p>2.2 Obiettivi secondari - (inclusi i sottostudi) Come li misuro:</p>	<p>1) mantenimento a 3 mesi dal termine del trattamento della HRQOL valutata con la scala di Weiss</p> <p>1) valutazione della variazione della qualità di vita legata alla salute somministrando una scala generica (SF36); Verrà confrontato lo score di PCS calcolato prima del trattamento e a 3 mesi di distanza dal termine del trattamento</p> <p>2) Valutazione della variazione della disabilità , funzionalità della spalla dell'arto superiore misurata con la scala di Constant e la scala Dash prima del trattamento, alla fine del trattamento fisioterapico e a di distanza di 3 mesi dal termine del trattamento</p> <p>3) Valutazione della variazione centimetrica e volumetrica dell'arto prima del trattamento, alla fine del trattamento fisioterapico e a di distanza di 3 mesi dal termine del trattamento</p> <p>4) Valutazione dell'associazione fra variazione dello score sulla scala di Weiss e indici funzionali</p>

<p>3 Piano di studio e disegno adottato</p>	<p>x studio monocentrico;</p> <p>-----</p> <p>X studio osservazionale</p> <p>x longitudinale prospettico;</p> <p>-</p> <p><u>Giustificazione della natura osservazionale dello studio:</u> Le pazienti arruolate sono già in lista d'attesa per un trattamento fisioterapico, in linea con la nostra pratica clinica. L'arruolamento nello studio non condiziona la scelta di fare o non fare l'intervento riabilitativo</p>
<p>4 Soggetti</p>	<p>Criteri di inclusione: operate per carcinoma della mammella monolaterale linfedema cronico dell'arto superiore post chirurgico (linfedema presente da 8 mesi) in lista d'attesa per trattamento fisioterapico edema di consistenza pastosa e/o molle</p> <p>Criteri di esclusione : linfangiti in atto lesioni neurologiche centrali che interessano l'arto superiore con compromissione della motilità attiva recidive locali</p>
<p>5 Trattamenti</p>	<p>Come da pratica clinica e linee guida: Linfodrenaggio manuale dell'arto con linfedema Esercizi isotonici dell'arto con linfedema Esercizi respiratori</p>
<p>5.1 Piano per il trattamento</p>	
<p>5.2 Blinding/masking</p>	

6 Durata dello studio e Valutazioni previste

Durata dello studio 18 mesi
Durata arruolamento 6 mesi
Follow-up minimo 3 mesi

Schema delle valutazioni previste:

Visita fisiatrica prima di iniziare il trattamento riabilitativo per allestire il Progetto Riabilitativo Individuale (PRI)
Visita fisiatrica dopo 10 sedute di trattamento riabilitativo
Visita fisiatrica a tre mesi di distanza dal termine del trattamento riabilitativo

Progetto Riabilitativo Individuale (PRI)

Ad ogni valutazione si provvederà a valutare :

- ADL ed IADL
- Scala di Weiss per la qualità di vita
- Scala di valutazione funzionale dell'arto superiore DASH
- Scala di Constant per la spalla
- Dolore dell'arto riferito a riposo ed al movimento con VAS (per dolore spontaneo VAS -r, VAS m)
- Dolore alla palpazione dell'arto con VAS(per dolore evocato VAS -E)
- Segni di linfangite in atto (rubor tumor calor)
- Valutazione centimetrica e volumetrica (somma di due tronchi di cono) dell'arto affetto e del controlaterale con la media del delta
- Consistenza clinica alla pressione dell'edema: molle (1), pastoso(2), duro(3)
- Valutazione della sensibilità dell'arto superiore omolaterale e contro laterale all'intervento
- Forza muscolare dell'arto superiore omolaterale e contro laterale:
prossimale con MRC scale

distale con Hand Grip

programma riabilitativo individuale (pri)

Linfodrenaggio manuale secondo la metodica Leduc e Vodder

Esercizi respiratori per favorire il ritorno venoso e quindi il drenaggio linfatico

Esercizi per il controllo posturale del rachide del cingolo scapolare.

Esercizi per il mantenimento articolare arto superiore

Esercizi per il rinforzo muscolare del cingolo scapolare e distale (senza resistenza)

7.1 Elementi per il calcolo della numerosità del campione o della potenza	La letteratura riporta che i pazienti con linfedema hanno una scarsa qualità della vita e che il trattamento riabilitativo la migliora soprattutto se si interviene nelle forme ancora non cronicizzate. La nostra esperienza ci porta ad affermare che anche pazienti con linfedema cronico possono migliorare la qualità di vita e la performance motoria con il trattamento riabilitativo. La letteratura riporta che una variazione di qualità della vita di almeno 0.5 deviazioni standard (effect size) corrisponda all "Minimal Important Clinical Difference, MICD" (Norman et al, 2003). Trenta pazienti che soddisfano i criteri di arruolamento sono attualmente in attesa del trattamento fisioterapico .
7.2 Calcolo numerosità del campione/potenza	Con 30 pazienti sarà possibile mettere in evidenza un effect size di 0.529 con una potenza del 80% e un errore alfa del 5% utilizzando un test t di Student per dati appaiati che confronti lo score pre trattamento con quello post trattamento
7.3 Piano di analisi obiettivo primario	Lo score della scala di Weiss pre e post trattamento sarà confrontato con il test t di Student per dati appaiati; verrà calcolata la differenza pre-post e il suo intervallo di confidenza al 95% (IC95). Qualora non venissero soddisfatti gli assunti per il test, saranno utilizzate alternative non parametriche.
7.4 Piano di analisi obiettivi secondari	Gli score SF.36PCS, MCS e i parametri funzionali (EP2.1 e 2.3 e 2.4) pre e post saranno confrontati con modelli di regressione lineare generalizzata per misure ripetute; Verranno calcolate le differenze tra valutazioni successive e relativi IC 95. L'associazione fra Score di Weiss e parametri funzionali verrà valutata mediante modelli di regressione per misure ripetute; verrà anche calcolato R di Pearson (o di Spearman) e relativo intervallo di confidenza la 95%) ad ogni tempo Saranno calcolate le statistiche descrittive ad ogni tempo di valutazione
7.5 CRF e gestione dati	I dati clinici registrati in formato cartaceo, sono conservati presso l'archivio cartelle cliniche. I dati rilevanti sono trasferiti all'interno di un database in formato elettronico con codifica dell'identità del paziente (codice numerico identificativo di ciascun paziente dello studio, generato e conservato dal responsabile scientifico). Un file separato contiene codifica e corrispondenti dati identificativi. Tutti i dati saranno accessibili solo al personale coinvolto nello studio
8 Consenso informato	Per il consenso informato si fa riferimento al documento aziendale "Foglio di informazione al paziente e modulo di raccolta del consenso"

9 Costi	È previsto un finanziamento da parte dell'associazione donne operate al seno ADOS (Si allega lettera di intenti della Associazione)
10 Personale coinvolto e ruolo	<p>Dott. Petrucci Lucia: dirigente medico della SC Riabilitazione Specialistica responsabile scientifico, ideazione, disegno, acquisizione e analisi dei dati.</p> <p>Prof.ssa Dalla Toffola: Direttore della SC Riabilitazione Specialistica</p> <p>Dott.ssa Ricotti Susanna: dirigente medico della SC Riabilitazione Specialistica</p> <p>Dott.ssa Serena Alessi: Fisioterapista della SC Riabilitazione Specialistica</p> <p>Dott. sa Catherine Klersy: dirigente medico, Servizio di Biometria e Statistica aspetti statistici del disegno e dell'analisi</p> <p>Dott.ssa. Luisa Boschi, Dott.ssa RossellaTogni, Dott. Patrick Caspani, Dott.ssa Giuditta Maestri: raccolta dati</p>
11 Tracciabilità e contabilità del farmaco	Non è previsto l'utilizzo di farmaci
12 Gestione degli eventi avversi	
12 Proprietà dei dati e pubblicazioni	Prof.ssa Elena Dalla Toffola, Dott.ssa Petrucci Lucia

Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in Health related Quality of Life . The remarkable Universality of Half a Standard Deviation. Med Care 2003 May;41(5):582-92. Review