

Efficacia e sicurezza di un trattamento riAbilitativo multidisciplinare in pazienti affette da boRsite sub-acromIon deLtoidea operate per tumore mammario (APRIL)

PROMOTORE	Dipartimento Attività Integrate Ricerca Innovazione (DAIRI) Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Via Venezia n. 16, 15121 Alessandria
VERSIONE	1 del 8 febbraio 2022
ACRONIMO	APRIL
SPERIMENTATORE PRINCIPALE	Prof. Marco Invernizzi SSD Medicina Traslazionale, Dipartimento Attività Integrate Ricerca e Innovazione Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Via Venezia n. 16, 15121 Alessandria
CO- SPERIMENTATORI	Dott. Lorenzo Lippi SC Medicina Fisica e Riabilitazione, Centro Riabilitativo Polifunzionale Teresio Borsalino Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Via Venezia n. 16, 15121 Alessandria
SUPPLIER (no-profit)	N/A
AUTORI	Prof. Marco Invernizzi SSD Medicina Traslazionale, Dipartimento Attività Integrate Ricerca e Innovazione Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Via Venezia n. 16, 15121 Alessandria Dott. Lorenzo Lippi SC Medicina Fisica e Riabilitazione, Centro Riabilitativo Polifunzionale Teresio Borsalino Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Via Venezia n. 16, 15121 Alessandria Dott. Fabio Giacchero Clinical Trial Center - SC Infrastruttura Ricerca Formazione Innovazione

	Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Via Venezia n. 16, 15121 Alessandria
eCRF	Prof. Marco Invernizzi SSD Medicina Traslazionale, Dipartimento Attività Integrate Ricerca e Innovazione Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Via Venezia n. 16, 15121 Alessandria
ANALISI STATISTICA	Dott. Lorenzo Lippi SC Medicina Fisica e Riabilitazione, Centro Riabilitativo Polifunzionale Teresio Borsalino Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Via Venezia n. 16, 15121 Alessandria

SOMMARIO

BACKGROND e RAZIONALE.....	4
OBIETTIVI.....	5
Obiettivo primario.....	5
Obiettivi secondari	5
END POINT	5
Primari.....	5
Secondari.....	5
DISEGNO dello STUDIO	6
Tipologia dello studio	6
Popolazione.....	6
Criteri di inclusione.....	6
Criteri di esclusione	6
Fasi dello studio	6
Variabili analizzate	7
Fonte dei dati.....	8
Durata.....	8
METODI DI ANALISI STATISTICA	8
Dimensione campionaria.....	8
Analisi statistica	8
STRUMENTO DI RACCOLTA DATI.....	8
COPERTURA ASSICURATIVA.....	9
TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI	9
PROPRIETÀ DEI DATI E TRASPARENZA DEI RISULTATI	10
COSTI	10
REGOLE di CONDUZIONE dello STUDIO	10
BIBLIOGRAFIA	11

BACKGROUND e RAZIONALE

Il carcinoma della mammella è la neoplasia maligna più frequente nel sesso femminile con una incidenza stimata di circa 3.560.570 nuovi casi nel mondo. Grazie alle nuove opzioni terapeutiche e soprattutto alla diagnosi precoce, la sopravvivenza è dei soggetti affetti da tale patologia è in aumento e ad oggi si attesta intorno a 5 anni nel 89,7% dei casi ^[1]. Come risultato, negli ultimi anni si è osservato un continuo incremento della prevalenza delle breast cancer survivors, a cui si sovrappone un aumento delle complicanze che si associano ai trattamenti oncologici. Tra i disturbi più comuni nelle breast cancer survivors molti riguardano l'arto superiore e la spalla; tra questi troviamo: un ridotto range of motion (ROM), una ridotta forza muscolare, dolore, fatigue, linfo sclerosi, e linfedema. Queste manifestazioni si riflettono sull'attività della vita quotidiana (ADL, activity of daily living), sulla partecipazione alla vita lavorativa e sportiva ed in generale comportano una riduzione della qualità di vita (HRQoL, health-related quality of life)^[2-4].

Lo studio di Schmitz et al. ^[5] ha sottolineato che circa il 62% delle pazienti trattate per carcinoma mammario ha sviluppato almeno una complicanza disabilitante dopo il trattamento per cancro al seno. Il tipo di presentazione e la gravità dei sintomi che interessa l'arto superiore nelle pazienti trattate per carcinoma mammario è molto variabile ^[6]. Nella revisione sistematica del 2014 di Hidding et al. ^[7] si evidenzia tuttavia come un precoce trattamento di queste complicanze potrebbe giocare un ruolo chiave nel benessere di queste pazienti. Nel contesto della riabilitazione oncologica le pazienti sottoposte a chirurgia radicale per tumore alla mammella sviluppano frequentemente limitazione funzionale della spalla omolaterale al lato dell'intervento. Nello specifico il ROM di spalla risulta limitato prevalentemente in flessione, abduzione e rotazione esterna ^[7]. Le cause possono essere molteplici: immobilizzazione causata dal dolore della cicatrice chirurgica, retrazioni cicatriziali, sviluppo di Axillary Web Syndrome, presenza di protesi o espansori in sede sottopettorale, danni temporanei o permanenti al nervo di Bell che innervando il muscolo gran dentato concorre nel mantenere un corretto sinergismo dell'articolazione scapolo-toracica.

L'infiammazione della borsa subacromiondeltoidea (SAD) è uno dei più comuni segni che si possono riscontrare ecograficamente in una spalla dolorosa ^[17]. In questo contesto, un potenziale trattamento è rappresentato da infiltrazioni locali nelle strutture infiammate con l'obiettivo di promuovere l'arresto del processo infiammatorio e di facilitare il successivo programma riabilitativo. Recenti studi hanno messo a confronto la procedura infiltrativa eseguita con e senza guida ecografica e la percentuale di accuratezza delle 2 metodiche è risultata rispettivamente del 65 e 100% ^[21, 22]. Inoltre, nel percorso riabilitativo di pazienti con spalla dolorosa in seguito a trattamento per tumore mammario, particolare attenzione dovrebbe

essere posta alla coordinazione scapolare e alla forza muscolare. In questo scenario, diversi studi hanno dimostrato come un trattamento fisiokinesioterapico possa determinare miglioramenti clinici significativi [8, 9, 11, 13]. Pertanto, sia l'infiltrazione ecoguidata della borsa SAD che il trattamento fisiokinesioterapico rappresentano 2 opzioni terapeutiche comunemente utilizzate nella pratica clinica, ma ad oggi il ruolo sinergico di questi trattamenti non è del tutto noto.

Inoltre, ad oggi, al meglio della nostra conoscenza, non sono disponibili studi in letteratura che documentino l'efficacia di un trattamento riabilitativo multidisciplinare composto da infiltrazione ecoguidata di borsa SAD con corticosteroidi seguita da fisiokinesiterapia in pazienti operati per carcinoma mammario e affetti da borsite SAD.

OBIETTIVI

Obiettivo primario

Obiettivo di questo studio sarà valutare l'efficacia dell'infiltrazione ecoguidata della borsa SAD seguita da un trattamento fisiokinesioterapico in termini di dolore confrontandolo con il solo trattamento con infiltrazione ecoguidata della borsa SAD, in pazienti con pregresso carcinoma mammario.

Obiettivo secondario

Valutare l'efficacia del trattamento in termini di funzionalità del superiore, qualità di vita e safety della la procedura infiltrativa seguita da un programma di fisiokinesiterapia.

END POINT

Primari

Anamnestici-demografici

- Raccolta dati anagrafici, antropometrici e anamnestici;

Funzionali:

- Numerical Pain Rating Scale (NPRS) per la valutazione del dolore;
- Safety, mediante la raccolta del numero degli eventi avversi.

Secondari

- Range of Motion (ROM) della spalla affetta espresso in gradi per la valutazione della funzionalità;
- Disability of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) per la valutazione della disabilità;

- European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ–C30), per la valutazione della qualità di vita dei pazienti oncologici.

DISEGNO dello STUDIO

Tipologia dello studio

Studio clinico interventistico pilota non farmacologico, controllato randomizzato a 2 bracci, in aperto, monocentrico, no-profit.

Popolazione

Saranno reclutate pazienti operate per carcinoma mammario afferenti presso la SC Medicina Fisica e Riabilitazione del Presidio Borsalino dell'Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria e che soddisferanno i seguenti criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri di inclusione

- Età ≥ 18 anni;
- Sesso femminile;
- Con pregresso intervento chirurgico per carcinoma mammario;
- Presenza di limitazione della funzionalità di spalla;
- Valore di Numerical Pain Rating Scale (NPRS) > 5 al baseline;
- Diagnosi di borsite SAD in assenza di lesioni tendinee;

Criteri di esclusione

- Presenza di allergie note ai principi attivi utilizzati nello studio;
- Presenza di grave piastrinopenia (< 10.000 plt) o con disturbi della coagulazione;
- Con terapie oncologiche attive in corso;
- Con patologia oncologica metastatica;
- Donne in gravidanza o in allattamento;
- Performance Status secondo Karnofsky inferiore al 60%.

Fasi dello studio

Tutte le pazienti saranno valutate da un medico fisiatra esperto nella gestione e nel trattamento di pazienti affette da borsite SAD nelle sopravvissute a tumore mammario.

Al baseline (T0), i pazienti saranno divisi in 2 gruppi (A e B) mediante software di allocazione a blocchi secondo rapporto 1 : 1.

Gruppo A:

Le pazienti saranno sottoposte a infiltrazione percutanea eco-guidata della borsa SAD affetta. Previa accurata disinfezione cutanea, in rigida asepsi sarà introdotto con ecoguida un ago da 21 G e sarà eseguita una infiltrazione di 4 ml di lidocaina 2% unitamente a 1 ml di triamcinolone acetone 40 mg all'interno della borsa SAD. Si utilizzerà una guida ecografica per documentare il corretto posizionamento dell'ago all'interno della borsa SAD durante la procedura.

Sarà successivamente avviato un ciclo di fisiochinesiterapia (FKT) per un totale di 5 sedute dalla durata di un'ora.

Le sedute di FKT prevederanno:

- esercizi di mobilizzazione attiva assistita e di automobilizzazione;
- esercizi di stretching e massaggio muscolare.

A seguire poi:

- esercizi di rinforzo dei muscoli della cuffia dei rotatori mediante esercizi attivi di extra- ed intra-rotazione con elastici;
- esercizi per la muscolatura stabilizzatrice scapolare;
- esercizi propriocettivi.

Gruppo B:

Le pazienti saranno sottoposte a infiltrazione percutanea eco-guidata della borsa SAD affetta. Previa accurata disinfezione cutanea, in rigida asepsi sarà introdotto con ecoguida un ago da 21 G e sarà eseguita una infiltrazione di 4 ml di lidocaina 2% unitamente a 1 ml di triamcinolone acetone 40 mg all'interno della borsa SAD. Si utilizzerà una guida ecografica per documentare il corretto posizionamento dell'ago all'interno della borsa SAD durante la procedura.

Il trattamento riabilitativo sarà sospeso qualora i criteri di inclusione ed esclusione non risultino più rispettati a causa dell'evoluzione clinica della malattia o dell'evoluzione delle condizioni cliniche generali.

Al termine del trattamento di riabilitativo (T1) le pazienti del gruppo A saranno rivalutate per verificare l'efficacia del trattamento e sarà rilasciato un opuscolo informativo su come proseguire gli esercizi appresi durante il trattamento riabilitativo in modo autonomo al proprio domicilio.

A distanza di 3 mesi (T2) le pazienti saranno rivalutate per determinare i risultati del trattamento.

Variabili analizzate

Tutte le variabili saranno valutate da un medico fisiatra esperto nella valutazioni funzionali delle pazienti affette da tumore mammario in cieco rispetto al tipo di trattamento eseguito.

Al baseline (T0), al termine del protocollo riabilitativo (T1), ed a distanza di 3 mesi (T2) oltre a dati anagrafici e antropometrici, sede e staging del tumore, anamnesi farmacologica, saranno analizzate le seguenti variabili:

- Range of Motion (ROM) della spalla affetta espresso in gradi per la valutazione della funzionalità
- Numerical Pain Rating Scale (NPRS) per la valutazione del dolore
- Disability of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) per la valutazione della disabilità
- European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), per la valutazione della qualità di vita dei pazienti oncologici

Fonte dei dati

I dati necessari all'esecuzione dello studio saranno ottenuti: dalla cartella clinica del paziente, dell'esito degli esami funzionali (ROM) e delle valutazioni eseguite (NPRS, DASH, EORTC QLQ-C30).

Durata

Si prevede una durata dello studio di 18 mesi, con arruolamento di 1 anno con inizio stimato per marzo 2022 e con un follow-up di 3 mesi per ogni paziente.

METODI DI ANALISI STATISTICA

Dimensione campionaria

Trattandosi di un proof-of-concept study il calcolo del sample size non è previsto. Allo stesso tempo, si è posto l'obiettivo di reclutare almeno 20 pazienti.

Analisi statistica

Le variabili categoriche saranno rappresentate come numero e percentuale, mentre le variabili continue saranno descritte come media e deviazione standard. Considerando la bassa numerosità del campione è stata ipotizzata una distribuzione non gaussiana delle variabili di outcome prese in esame. Pertanto, l'analisi statistica sarà condotta utilizzando il Test di Friedman (One-way ANOVA) seguito dal test di Dunn per i confronti multipli, utilizzando il software GraphPad PrismR, versione 7.00 (GraphPad Software, La Jolla California USA, www.graphpad.com). Sarà considerato un valore di significatività $p \text{ value} < 0,05$.

STRUMENTO DI RACCOLTA DATI

La raccolta delle variabili avverrà attraverso la realizzazione di un database, tramite l'interfaccia web user-friendly REDCap (Research Electronic Data Capture) che permette di progettare, costruire

e mettere in opera, in tempi rapidi, database per una raccolta strutturata dei dati¹⁷. Si tratta di un sistema elettronico altamente sicuro, conforme alle normative vigenti in materia di:

- studi clinici GCP E6 (R2) – IHC, recepita in Italia mediante il Decreto Ministeriale n.162 del 15 luglio 1997 (Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali);
- privacy (Regolamento Europeo 2016/679 – GDPR).

Inoltre, è una piattaforma tecnologica web convalidata, così come è previsto dalla sezione 5.5.3 GCP-IHC-, ossia:

- dispone di una traccia di controllo (logging), pertanto tutte le modifiche sono registrate e tracciate elettronicamente;
- è protetto contro l'accesso non autorizzato. Il sistema consente di creare profilazioni diverse con diritti di accesso diversificati (profilazioni in modalità di scrittura o di sola lettura);
- è regolarmente sottoposto a backup automatico, pertanto i dati vengono copiati regolarmente su un disco, un server o un computer diversi, a cui sia possibile accedere per tutta la durata del prodotto.

Inoltre, l'interfaccia web consente di gestire la qualità del dato grazie a scelte singole o multiple e menù a tendina configurando il sistema in modo da minimizzare gli errori nel data entry (formato delle celle, range accettato, etc.). I reports realizzati o l'intero database possono essere esportati in Excel o nei formati più diffusi e utili per i principali programmi di elaborazioni statistiche, come SAS, STATA e SPSS.

COPERTURA ASSICURATIVA

Per l'esecuzione del presente protocollo, nel quale sono eseguite procedure routinarie per questa categoria di pazienti o comunque non particolarmente invasive, non si ravvisano rischi tali da stipulare una polizza assicurativa apposita per lo studio.

TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

I dati personali saranno trattati in accordo alle normative vigenti in materia di protezione dei dati (Decreto Legislativo N°196 del 30/06/2003 e Regolamento Europeo GDPR n.679/2016 e successive modifiche ed integrazioni).

Gli addetti al monitoraggio e alla verifica rappresentanti del Promotore, il comitato etico, le autorità regolatorie e l'amministrazione sanitaria locale potranno accedere direttamente alla documentazione medica dei pazienti per verificare le procedure dello studio e/o i dati, nella misura prevista dalle norme vigenti. Lo scopo di queste verifiche è controllare che lo studio sia stato condotto

correttamente. I dati dei pazienti non saranno resi pubblici e tutte le identità dei pazienti arruolati rimarranno segrete. Le persone che avranno accesso diretto ai dati sensibili e personali hanno l'obbligo alla confidenzialità e si dovranno conformare alla normativa in materia di confidenzialità.

PROPRIETÀ DEI DATI E TRASPARENZA DEI RISULTATI

La proprietà dei dati e la responsabilità delle pubblicazioni dei risultati dello studio sono del Promotore dello Studio che si impegna a pubblicare i risultati in modo da dare piena e tempestiva informazione alla comunità scientifica, agli operatori sanitari, e ai pazienti potenzialmente interessati, indipendentemente dal tipo di risultato che verrà ottenuto.

COSTI

Questo studio è stato concepito indipendentemente da ogni organizzazione commerciale e sarà coordinato, gestito e analizzato in forma indipendente.

Ogni prestazione sarà conforme in termini di frequenza e quantità a quelle normalmente effettuate nella comune pratica clinica e le valutazioni effettuate sono in accordo con le più recenti evidenze nel trattamento e monitoraggio delle pazienti affette da borsite SAD.

Per questa tipologia di pazienti è infatti prevista, secondo pratica clinica, l'esecuzione di sola FKT, l'esecuzione della sola infiltrazione oppure l'esecuzione di entrambe. Pertanto il presente progetto risulta finalizzato ad evidenziare come, tra i trattamenti elencati e normalmente previsti dalla pratica clinica, la modalità combinata infiltrazione-FKT porti ad esiti migliori rispetto alle procedure singole.

REGOLE di CONDUZIONE dello STUDIO

Lo studio sarà svolto nel rispetto della normativa italiana vigente sulla sperimentazione clinica, sulla normativa europea e nel rispetto della dichiarazione di Helsinki per l'intera durata dello studio. Lo sperimentatore principale e tutti i co-sperimentatori si atterranno a quanto descritto nel protocollo clinico nel completo rispetto delle GCP e dovranno impegnarsi a mantenere la massima riservatezza nei confronti di qualsiasi persona non autorizzata dal Promotore afferente allo studio, sia in riferimento ai risultati ottenuti nel corso della sperimentazione sia riguardo tutti i dati sensibili dei pazienti arruolati nello studio clinico nel rispetto del D.Lgs. n. 196/2003 Codice (e successive modifiche ed integrazioni) in materia di protezione dei dati personali ed in accordo alla normativa europea in materia (679/2016 - GDPR).

BIBLIOGRAFIA

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jul;66(4):271-89.
2. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GK, et al. (2009) The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a metaanalysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol* 16: 1959 –1972. 2.
3. Rietman JS, Geertzen JH, Hoekstra HJ, Baas P, Dolsma WV, et al. (2006) Long term treatment related upper limb morbidity and quality of life after sentinel lymph node biopsy for stage I or II breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 32: 148– 152. 3
4. Land SR, Kopec JA, Julian TB, Brown AM, Anderson SJ, et al. (2010) Patientreported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32. *J Clin Oncol* 28: 3929–3936.
5. Schmitz KH, Prosnitz RG, Schwartz AL, Carver JR (2012) Prospective surveillance and management of cardiac toxicity and health in breast cancer survivors. *Cancer* 118: 2270– 2276.
6. McNeely ML, Campbell K, Ospina M, Rowe BH, Dabbs K, et al. (2010) Exercise interventions for upperlimb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*: CD005211.
7. Hidding JT, Beurskens CH, van der Wees PJ, van Laarhoven HW, Nijhuis-van der Sanden MW. Treatment related impairments in arm and shoulder in patients with breast cancer: a systematic review. *PLoS One*. 2014 May 9;9(5):e96748.
8. Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Herbert RD, Beith JM (2008) Prognosis of the upper limb following surgery and radiation for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 110: 19–37.
9. Liu CQ, Guo Y, Shi JY, Sheng Y (2009) Late morbidity associated with a tumour-negative sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer* 45: 1560–1568.
10. Levangie PK, Drouin J (2009) Magnitude of late effects of breast cancer treatments on shoulder function: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 116: 1–15.
11. Leonidou A, Woods DA. A preliminary study of manipulation under anaesthesia for secondary frozen shoulder following breast cancer treatment. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014 Mar;96(2):111-5.
12. Mastrullo M, Maestri A. Riabilitazione integrata della donna operata al seno. 2018 Edra S.p.A

13. Shamley D, Srinaganathan R, Oskrochi R, Lascurain-Aguirrebena I, Sugden E (2009) Three-dimensional scapulothoracic motion following treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 118: 315–322. 17
14. Seltzer SE, Finberg HJ, Weissman BN, Kido DK, Collier BD. Arthrosonography: gray-scale ultrasound evaluation of the shoulder. *Radiology*. 1979 Aug;132(2):467-8.
15. Finnoff JT, Smith J, Peck ER. Ultrasonography of the shoulder. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2010 Aug;21(3):481-507.
16. Bianchi S. Ultrasound of the musculoskeletal system. 1st edition. Verlag (Germany). Springer 2007
17. Jacobson J. Fundamentals of musculoskeletal ultrasound. 2nd edition. Philadelphia. Saunders; 2013
18. Draghi F, Scudeller L, Draghi AG, Bortolotto C. Prevalence of subacromial-subdeltoid bursitis in shoulder pain: an ultrasonographic study. *J Ultrasound*. 2015 Apr 2;18(2):151-8.
19. Cadogan A, Laslett M, Hing W, McNair P, Taylor S. Clinical predictors of a positive response to guided diagnostic block into the subacromial bursa. *J Rehabil Med*. 2012 Oct;44(10):877-84.
20. Gasparre G, Fusaro I, Galletti S, Volini S, Benedetti MG. Effectiveness of ultrasound-guided injections combined with shoulder exercises in the treatment of subacromial adhesive bursitis. *Musculoskelet Surg*. 2012 May;96 Suppl 1:S57-61.
21. Dogu B, Yucel SD, Sag SY, Bankaoglu M, Kuran B. Blind or ultrasound-guided corticosteroid injections and short-term response in subacromial impingement syndrome: a randomized, double-blind, prospective study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012 Aug;91(8):658-65.
22. Rutten MJ, Maresch BJ, Jager GJ, de Waal Malefijt MC. Injection of the subacromial-subdeltoid bursa: blind or ultrasound-guided? *Acta Orthop*. 2007 Apr;78(2):254-7.