

# Behandling af postmastektomi smertesyndrom med fedttransplantation:

En dobbeltblændet placebo-kontrolleret randomiseret undersøgelse.

## Formål:

Formålet med studiet er at undersøge om fedttransplantation til bryst og eller armhule kan lindre kroniske smerter efter brystkræftbehandling.

## Baggrund:

Brystkræft er næstefter hudkræft den hyppigste kræftform blandt kvinder. Incidensen er stigende. En hyppig senfølge til brystkræftbehandling er kroniske smerter i de områder, hvor der forekommer arvæv. Smerterne er karakteriseret ved en dyb, brændende smerte, som kan forværres ved brug af skulderen (postmastectomy pain syndrome, PMPS). Smerterne er lokaliseret i bryst og armhuleregionen. PMPS kan defineres mere præcist som en smerte lokaliseret til området for brystkræftkirurgien, tilstede minimum fire dage om ugen med en intensitet af 3 eller mere på en numerisk bedømmelsesskala fra 0-10 (0=ingen smerte, 10=værst tænkelig smerte) [1]. Mellem 20-43% af brystkræftbehandlede patienter udvikler denne senfølge med påvirkning af deres livskvalitet [1-3]. En spørgeskemaundersøgelse fandt, at PMPS havde negativ indvirkning på arbejdsrelaterede og/eller huslige pligter hos hele 95% af patienterne [3].

Flere studier har antydnet, at fedttransplantation kan anvendes til at modulere arvæv [4] og endvidere have gunstig effekt på smertetilstande [5, 6]. Vi formoder at fedttransplantation også vil kunne have en effekt hos kvinder, der er plaget af smerter svarende til områder med arvæv, der er opstået som følge af mastektomi. Kun få studier har undersøgt effekten af fedttransplantation til behandling af PMPS, men disse har vist en gunstig effekt af behandlingen [7, 8]. Et nyligt systematisk review konkluderer at fedttransplantation har en gunstig effekt på arvæv og relaterede smertetilstande, men evidensen er på lavt niveau [9].

Fedttransplantations virkningsmekanisme er ikke klarlagt, men en fremherskende forklaring er, at det indsprøjtede fedtvæv indeholder stamceller, der via deres udskillelse af vækstfaktorer og signalstoffer kan modulere og regenerere det ødelagte væv. Denne teori støttes af studier, der har vist smertelindrende effekt ved udelukkende at anvende fedtvævet stamceller [10].

Formålet med denne undersøgelse er at sammenligne resultaterne i et dobbelt-blændet randomiseret placebo kontrolleret studie, hvor patienterne behandles med enten fedttransplantation eller en proforma (engelsk: sham) operation.

## **Materiale og metode:**

Med studiet ønsker vi at undersøge effekten af fedttransplantation i kombination med arvævløsning på kvinder med PMPS.

Studiet er et kontrolleret dobbelt-blændet randomiseret studie, hvor deltagere fordeles ligeligt i to grupper. Gruppe A modtager fedttransplantation og der foretages arvævløsning, hvorimod Gruppe B modtager proforma (sham) operation med arvævløsning og injektion af saltvand.

Studiepopulationen udgøres af patienter med smerter i områder med ar som følge af brystkræftbehandling. Der er planlagt inklusion af 40 forsøgsdeltagere (20 deltagere i hver gruppe), se samplesizeberegning nedenfor.

### **Randomisering**

Randomisering foregår vha. OPEN Randomize, hvor patienterne fordeles tilfældigt til to grupper i ukendte blokstørrelser. Randomiseringen foregår på operationsstuen af den opererende kirurg.

### **Fedttransplantation (Gruppe A)**

Fedttransplantation foregår i fuld bedøvelse. Der suges fedt på mave/lår (aftales individuelt mellem patient og læge). Mængden af fedtvæv vil være i omfanget 20-120mL. Der instilleres Kleins væske bestående af saltvand, lidokain og adrenalin i områderne, som skal fedtsuges. Fedtsugningen udføres 10 minutter efter infusion af kleins væske. Fedtvævet dekanteres i 10 minutter. Arvævet kan enten løsnes før eller efter fedttransplantationen, det er op til den enkelte kirurg. Fedtvævet transplanteres til de arvævspåvirkede områder med anvendelse af fedttransplantationskanyler og 10 mL Luer-lock sprøjter. Behandlingen forventes at vare 60 minutter.

### **Proforma (sham) operation (Gruppe B)**

Der foretages på helt samme vis som i Gruppe A en fedtsugning med udtagning af få mL fedtvæv. Der foretages arvævløsning vha. kanyler og i stedet for fedt indsprøjtes 50 mL saltvand ind i det arvævspåvirkede område.

### **Opfølgning**

Forsøgsdeltageren kan tage hjem få timer efter indgrebet, alternativt dagen efter. Patienterne vil blive set til kontrol 3 og 6 måneder efter indgrebet.

Lægen, som interviewer og undersøger patienten til klinisk kontrol er blændet i forhold til gruppeallokering. Patienten får først oplyst hvilken behandling de har fået foretaget i forbindelse med kontrol 6 måneder efter indgrebet.

## Målinger

Ved inklusion i studiet måles følgende parametre:

- Smerter i brystet/armhule (numerisk bedømmelsesskala) fra 0-10. Der udspørges hver gang om de gennemsnitlige smerter i arvævet samt de maksimale smerter i brystet/armhulen.
- Neuropatiske smerter. Der anvendes spørgeskemaet Neuropathic Pain Symptom Inventory scale, som er oversat til dansk.
- Anvendelse af smertebehandling. Der udspørges om hvilke præparater, der anvendes samt hvor ofte de anvendes.

Ved opfølgende kontrol 3 og 6 måneder efter behandlingen gentages undersøgelserne.

Der registreres følgende demografiske data forud for behandlingen: Brystkræftkarakteristika (operationstype på bryst samt armhule, strålebehandling, kemoterapi, endokrin behandling og biologisk behandling), alder, BMI, tobaksforbrug, øvrige medicinkrævende sygdomme. Oplysninger udtrækkes fra patientjournal.

Der registreres følgende data vedr. selve behandlingen: Donorsted for fedtsugning, antal mL lipoaspirat udtaget, antal mL indsprøjtet og lokalisation af indsprøjtning. Oplysninger udtrækkes fra patientjournal.

## Endemål

Primært:

- o Smerter i arvæv (numerisk bedømmelsesskala)

Sekundært:

- o Smertebehandling (registreres på spørgeskema ved hvert besøg)
- o Neuropatiske smerter (Neuropathic Pain Symptom Inventory scale)

## Inklusionskriterier

- o Alder over 18 år
- o Tidligere behandlet for brystkræft i perioden 2013-2015.
- o Smerter svarende til brystkræftopererede område på bryst og armhuleregionen.

- o Smerten skal være til stede i minimum 4 dage pr uge og være af intensitet >3 i gennemsnit på den numeriske skala
- o Varighed af smerter over 3 måneder.
- o Recidivfri i minimum 6 måneder.
- o Forstår undersøgelsens formål og giver skriftligt informeret samtykke.

### **Eksklusionskriterier**

- o Psykiatrisk lidelse, der kan påvirke deltagelse i projektet.
- o Recidiv af brystkræft på et hvert givent tidspunkt, mens undersøgelsen pågår.
- o Anden indikation for fedttransplantation af brystet end smertebehandling.
- o Brystrekonstruktion med tilførsel af nyt væv
- o Recidiv på noget tidspunkt

### **Styrkeberegning og statistik:**

Der er en samlet opfølgningstid på 6 måneder. Vi formoder, at fedttransplantation vil reducere smerten på den numeriske bedømmelsesskala 2 point sammenlignet med kontrolgruppen med en standard deviation på 2 point. Der regnes med en p-værdi på 0.05 og styrke på 0.80. Herved fås ved styrkeberegning ved brug af en uparret t-test 18 deltagere i hver gruppe. Vi har på baggrund af dette valgt at inkludere 40 deltagere i alt.

### **Rekruttering:**

Forsøgsdeltagerne rekrutteres fra plastikkirurgisk afdeling Z, afdeling for fysisk rehabilitering og de onkologiske afdelinger på Odense Universitetshospital samt tilsvarende afdelinger Sygehus Lillebælt, Vejle. Patienter fra disse afdelinger vil blive henvist til plastikkirurgisk afdeling, OUH mhp. samtale om fedttransplantation.

Læger tilknyttet projektet ser patienterne, og hvis det skønnes at være indiceret at tilbyde fedttransplantation vil patienten blive informeret om projektet. De bliver informeret mundtligt og skriftligt inklusiv standardbilag om forsøgspersoners rettigheder. Patienterne opfordres til at tænke over deltagelsen, og der tilbydes et opfølgende møde, hvor de kan medbringe en bisidder. De kan også vælge ved første samtale at takke ja til deltagelse, hvis de føler sig velinformerede af en tilstedeværende læge fra projektgruppen.

Da der er tale om en tilstand, hvor der hidtil har været få behandlingstilbud, ønsker vi at identificere alle potentielle patienter, der inden for de sidste tre år fra påbegyndelse af projektet (2013-2015). Patienter

identificeres via diagnosekoder og operationskoder for behandling af brystkræft på Brystkirurgisk Center, OUH. Patienterne vil blive inviteret til et afteninformationsmøde om projektet, hvor det skriftlige informationsmateriale uddybes. Patienterne vil ved tilmelding til mødet få tilsendt skriftligt informationsmateriale, standard journalspørgeskema fra afdelingen samt et skema med spørgsmål vedr. deres smerter. Interesserede patienter kan umiddelbart efter det fælles oplæg få en samtale med en af de projektinvolverede speciallæger til en undersøgelse af egnethed til studiet. Egnede deltagere vil blive tilbudt betænkningstid og opfølgende samtale, hvor de opfordres til at medbringe en bisidder, men de kan også give informeret samtykke med det samme, hvis de føler sig velinformerede. Der er i princippet ikke en grænse for betænkningstiden, men så snart det påkrævede antal deltagere er fundet kan flere ikke inkluderes. Informationsmødet vil blive afholdt i et mødelokale på OUH. De individuelle undersøgelser vil foregå i ambulatorielokaler tilknyttet Plastikkirurgisk Afdeling Z, OUH. Møderne vil foregå én måned efter udsendelse af informationsmateriale til de potentielle deltagere.

For at forhindre at tilbyde behandlingen til for mange på én gang, inviteres først alle potentielt egnede deltagere fra 2015 til deltagelse, hvor der afholdes aftenmøde. Dernæst 2014 og til slut 2013. I hele perioden kan potentielle deltagere også rekrutteres som beskrevet ovenfor i øvrigt.

Det vil fremgå af det skriftlige materiale, hvem de kan kontakte ved eventuelle uklarheder.

## **Etiske aspekter og nyttevirkning**

Tidligere studier til dette formål har ikke rapporteret nævneværdige bivirkninger til behandlingen.

Fedtt transplantation er en relativ simpel og minimalt invasiv procedure, som allerede benyttes til en del patienter på plastikkirurgiske afdelinger. Alle deltagere skal i fuld bedøvelse med de risici, dette indebærer.

Fedtsugning er behæftet med ganske få risici af mindre karakter. I få tilfælde kan ses mindre overfladiske blødninger i huden sv.t. de fedtsugede områder. Infektion ses meget sjældent, men kan oftest behandles med antibiotika i tabletform. Føleforstyrrelser i områder, hvor fedtsugningen er foretaget, kan ses. Dette svinder almindeligvis i løbet af 3-6 måneder, men hos enkelte kan det være permanent (under 1%). Derudover kan der i sjældne tilfælde forekomme ujævnheder i huden, hvis fedtsugningen er foretaget ujævnt.

Den personlige gevinst for deltagelse i projektet vil være potentialet for at få lindret deres smerter ved fedtt transplantationen. Kontrolgruppen vil i første omgang udelukkende få foretaget en fedtsugning, men hvis behandlingen viser sig effektiv vil de blive tilbudt fedtt transplantation efter forsøgets afslutning. En konsekvens for deltagerne i kontrolgruppen vil således være, at fedtsugningen foretages to gange. Den

generelle gevinst for samfundet vil være en større viden omkring den reelle effektivitet af fedttransplantation til dette formål.

Projektet kræver godkendelse af den Regionale Videnskabsetiske Komite, og det skal anmeldes til Datatilsynet via Region Syddanmarks paraplyanmeldelse.

## Økonomiske forhold

Der er ikke nogen økonomisk involverede parter. Afdelingen, sygehuset og forskerne har ingen økonomisk interesse i forsøget, der finansieres af de deltagende sygehusafdelinger og ansøgte fonde. Projektet er startet på initiativ ved plastikkirurgisk overlæge og professor Jens Ahm Sørensen. Når/hvis projektet støttes af eksterne midler vil information om projektet opdateres, så denne information klart fremgår. Det regionale videnskabsetiske komitesystem vil også holdes opdateret vedr. fremtidig økonomisk støtte.

Økonomisk støtte vil blive indsat på flg. Konto:

Bank: Spar Nord, Reg.nr.: 9035, Kontonr.: 4571906746, Reference: OL-konto 2993.

Der udbetales ingen vederlag eller ydelser til forsøgspartagere. Der kan være tale om transport godtgørelse, hvis patienten i henhold til gældende regionale retningslinjer er berettiget til tilskud.

## Tidsplan

Projektet vil begynde, så snart studiet er godkendt af Videnskabsetisk Komite. Vi forventer at kunne gennemføre inklusionen indenfor 2 år, og med opfølgningstid på 6 måneder, vil projektet vare i alt 30 måneder til sidste patient er set til sidste kontrol.

## Offentliggørelse af forskningsresultater

Alle resultaterne, positive, negative såvel som inkonklusive, forventes publiceret i et internationalt tidsskrift og endvidere præsenteret ved relevante møder og kongresser. Forskningsprojektet bliver inden påbegyndelse registreret på [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

## Projektgruppe

Navid Mohamadpour Toyserkani, læge, ph.d. studerende<sup>1</sup>

Camilla Bille, overlæge, klinisk lektor, ph.d.<sup>1</sup>

Jørn Bo Thomsen, overlæge, klinisk lektor, ph.d.<sup>1,2</sup>

Jens Ahm Sørensen, overlæge ph.d. professor<sup>1</sup>

<sup>1</sup>, Plastikkirurgisk Afdeling Z, OUH

<sup>2</sup>, Plastikkirurgisk Afdeling Z, Sygehus Lillebælt, Vejle

## Referenceliste

1. Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH (2008) The postmastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. *Br J Cancer* 99:604–610
2. Smith WC, Bourne D, Squair J, Phillips DO, Chambers WA (1999) A retrospective cohort study of post mastectomy pain syndrome. *Pain* 83:91–5
3. Stevens PE, Dibble SL, Miaskowski C (1995) Prevalence, characteristics, and impact of postmastectomy pain syndrome: an investigation of women's experiences. *Pain* 61:61–8
4. Klinger M, Caviglioli F, Klinger FM, Giannasi S, Bandi V, Banzatti B, Forcellini D, Maione L, Catania B, Vinci V (2013) Autologous fat graft in scar treatment. *J Craniofac Surg* 24:1610–5
5. Gaetani P, Klinger M, Levi D, Bussone G, Giannasi S, Caviglioli F, Marazzi M, Broggi G (2013) Treatment of chronic headache of cervical origin with lipostructure: an observational study. *Headache* 53:507–13
6. Vaienti L, Gazzola R, Villani F, Parodi PC (2012) Perineural fat grafting in the treatment of painful neuromas. *Tech Hand Up Extrem Surg* 16:52–5
7. Maione L, Vinci V, Caviglioli F, Klinger F, Banzatti B, Catania B, Lisa A, Klinger M (2014) Autologous fat graft in postmastectomy pain syndrome following breast conservative surgery and radiotherapy. *Aesthetic Plast Surg* 38:528–32
8. Caviglioli F, Maione L, Forcellini D, Klinger F, Klinger M (2011) Autologous fat graft in postmastectomy pain syndrome. *Plast Reconstr Surg* 128:349–52
9. Negenborn VL, Groen J-W, Smit JM, Niessen FB, Mullender MG (2016) The Use of Autologous Fat Grafting for Treatment of Scar Tissue and Scar-Related Conditions. *Plast Reconstr Surg* 137:31e–43e
10. Vickers ER, Karsten E, Flood J, Lilischkis R (2014) A preliminary report on stem cell therapy for neuropathic pain in humans. *J Pain Res* 7:255–63