

1. Naslov

Primerjava učinka sistemskega in lokalnega zdravljenja bolečine po operaciji dveh skupin bolnic z rakom dojke: po operaciji raka dojke z odstranitvijo pazdušnih bezgavk ali po operaciji raka dojke s takojšnjo rekonstrukcijo s tkivnim razširjevalcem - prospektivna randomizirana raziskava

Comparison of efficacy of systemic and local pain treatment after operation two groups of patients with breast carcinoma: operation of breast carcinoma with axillary dissection or after operation of breast carcinoma after primary reconstruction with tissue expander – a prospective randomized study

2. Ime vodje raziskave

Odgovorna raziskovalka: Branka Stražišar, dr.med.

Mentor: izredni profesor dr. Nikola Bešić, dr. med., šifra pri Agenciji za raziskovalno dejavnost: 10330

Raziskavo predlaga Onkološki inštitut Ljubljana, raziskava bo potekala na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Raziskavo izvaja Branka Stražišar, dr. med., šifra pri Agenciji za raziskovalno dejavnost: 29236

3. Ime in usposobljenost zdravnika, odgovornega za varnost oseb v raziskavi

Za varnost oseb v raziskavi je odgovorna Branka Stražišar, dr. med. Specialistični izpit iz anestezije sem naredila marca 1998. Prva zaposlitev po stažu na Jesenicah je bila v bolnišnici Novo mesto, od 1990 do 2001. Dve leti sem delala v farmaciji. Od leta 2004 delam kot anesteziolog na OI.

4. Načrt in protokol raziskave

Namen dela

Namen raziskave je primerjati uspešnost lokalnih anestetikov pred sistemskim zdravljenjem z morfini za zdravljenje bolečine po operaciji raka dojk ob izpraznitvi pazdušnih bezgavk. Drugi namen je ugotoviti prednost uporabe lokalnih anestetikov pred sistemskim zdravljenjem z morfini po operacijah raka dojk s takojšnjo rekonstrukcijo s tkivnim razširjevalcem.

Hipoteze

1. V primerjavi z bolnicami, ki so zdravljene samo s sistemskimi analgetiki, imajo po operaciji bolnice, ki so zdravljene z elastomersko samostisljivo črpalko z lokalnim anestetikom za lajšanje bolečin, manjšo bolečino v mirovanju in ob dvigu zgornje okončine in po treh mesecih manj kroničnih bolečin.
2. V primerjavi z bolnicami, ki so zdravljene samo s sistemskimi analgetiki, potrebujejo po operaciji bolnice, ki so zdravljenje z elastomersko samostisljivo črpalko z lokalnim anestetikom za lajšanje bolečin, manjši odmerek piritramida.
3. V primerjavi z bolnicami, ki so zdravljene samo s sistemskimi analgetiki, imajo po operaciji bolnice, ki so zdravljenje z elastomersko samostisljivo črpalko z lokalnim anestetikom za lajšanje bolečin, manj stranskih učinkov morfinov (slabost, bruhanje) in dobijo manj zdravil proti slabosti.
4. V primerjavi z bolnicami, ki so zdravljene samo s sistemskimi analgetiki, imajo po operaciji bolnice, ki so zdravljenje z elastomersko samostisljivo črpalko z lokalnim anestetikom za lajšanje bolečin, manj stranskih učinkov morfinov (zaspanost, depresija dihanja), stopnja budnosti na dan operacije pa je večja.
5. Odnos do zdravja je pri bolnicah, zdravljenih z elastomersko samostisljivo črpalko z lokalnim anestetikom, bolj pozitiven kot pri bolnicah, zdravljenih samo z intravensko analgezijo.

Utemeljitev

Zadovoljivo pooperativno zdravljenje bolečine po operaciji je vse bolj pomembno pri bolnikih z rakom (1). Občutena bolečina je individualna zaznava, odvisna je od preteklih izkušenj (2). Čustveno stanje pred operacijo se je izkazalo za rizični dejavnik večje bolečine po operaciji (3).

Kirurški rez vzdraži v koži receptorje za bolečino - nociceptorje, to so tanka C in debelejša A δ živčna vlakna (4). Odstranitev pazdušnih bezgavk je povezana z določenimi zapleti, kot je limfedem, občutek odrevenelosti kože, bolečina, parastezije in oslabiljenost mišic. Kljub dobri kirurški tehniki se pri 35 – 50% bolnic pojavi začasna odrevenelost, bolečina ali parastezije. Kar 30 % bolnic razvije kronično bolečino (5). Pri preparaciji pazduhe kirurg pogosto prereže interkostobrahialni (ICB) živec. Tudi bolnice, pri katerih živec ni bil prerezan, po operaciji raka dojke čutijo bolečino, torej zadostuje že manjša poškodba živca. Med odstranitvijo dojke so vedno prekinjeni senzorični kožni živci, ki so prav tako veje interkostalnih živcev in pripomorejo k nastanku kronične bolečine (6).

Vse več bolnic si želi po odstranitvi dojke rekonstrukcijo dojke. Najpogostejša je rekonstrukcija s tkivnim razširjevalcem (7). Ob vstavitvi tkivnega razširjevalca so bolečine po operaciji prisotne zaradi prerezanih kožnih čutnih živcev in zaradi pritiska razširjevalca na sosednja tkiva – mišice. V mišicah so prisotni mehanični nociceptorji, ki prevajajo bolečino po tankih mieliniziranih vlaknih (skupina III) ali po nemieliziranih vlaknih (skupina IV) (8). Veliko in malo prsno mišico oživčujeta n. pectoralis medialis in lateralis, oba sta spinalna, večinoma motorična živca, ki izhajata iz brahialnega pleteža, nekaj nitja izhaja tudi iz prvega torakalnega segmenta (9). Za preprečevanje bolečin po operaciji se uporabljajo neprekinjeni

odmerki analgetikov. Za preprečevanje pojava kronične bolečine je nujna dobra kontrola bolečine (1). Za perioperativno analgezijo se tradicionalno uporabljajo opioidni analgetiki. Veliki odmerki opioidov povzročajo več stranskih učinkov: depresijo dihanja, omotičnost, zaspanost, pooperativno slabost in bruhanje (PSB), srbenje kože, zadrževanje urina, ileus, zaprtje (10).

Pri operacijah dojke za protibolečinsko terapijo na Onkološkem inštitutu (OI) standardno uporabljamo piritramid, z lastniškim imenom Dipidolor. Piritramid je sintetski opioid. Analgetsko delovanje piritramida je nekoliko šibkejše od morfija, dosega 0,65 - 0,75% analgetskega delovanja morfija. Med opioidi je piritramid zelo primeren za uporabo v pooperativnem obdobju, ker povzroča manj respiratorne depresije in slabosti kot ostali (11, 12). Anesteziologi in kirurgi iščejo ne-opioidne analgetične tehnike za povečanje analgetskega učinka in zmanjšanje stranskih učinkov morfijskih zdravil. Uporaba lokalnih anestetikov lahko izboljša pooperativno zdravljenje bolečine (13). V prid manjši uporabi opioidov govori veliko študij, ki navajajo zmanjšano imunost in več ponovitev rakave bolezni ali metastaz pri klinično učinkovitem odmerjanju opioidov. Opioidi zavirajo celično in humoralno imunost (14,15). Gupta s sodelavci je ugotovil, da morfin v klinično učinkovitih odmerkih preko G beljakovinskih receptorjev, pospešuje tumorsko angiogenezo in rast tumorja dojke pri miših (16). Obratno je pri lokalnih anestetikih. V več raziskavah je dokazano, da lokalni anestetiki zavirajo tumorsko rast. Lokalni anestetiki so v poskusih in vitro izkazali antitumorsko delovanje (17). Manjšo ponovitev raka pri uporabi lokalnih anestetikov na ljudeh sta prikazala Exadaktylos (18) in Biki s sodelavci (19).

Večji kirurški poseg zavre celično imunost, humoralna imunost ostaja relativno neprizadeta. Za celično imunost so najbolj odgovorne celice ubijalke – natural killer (NK), ki so subpopulacija velikih granuliranih limfocitov (19). Študije na živalih potrjujejo, da kirurški poseg zaradi zmanjšane celične imunosti pospešuje pojav zasevkov pri živalih. Dokazi na ljudeh so še indirektni (20). Akutna bolečina zavira celično imunost, zlasti NK celice (21,18,22,23).

Uporabo lokalnih anestetikov v perioperativnem obdobju, danih preko katetra v rano, so raziskovali na večjih področjih kirurgije. Izdelane so bile študije s pooperativnimi katetri v rani za ortopedsko, abdominalno, ginekološko, urološko, kardiorakalno kirurgijo in za kirurgijo dojke in pazduhe (24).

Na področju kirurgije raka dojke in pazduhe so po našem vedenju narejene štiri študije z uporabo lokalnih anestetikov za analgezijo po operacijah raka dojke (Jacobs in Morrison (1), Shell (2), Talbot s sodelavci (25), Legeby s sodelavci (26),

Vse študije, razen študije z dreni v rani, ki so jo naredili Talbot (25) in sodelavci, so pokazale, da je bila bolečina po operaciji manjša, večinoma je bila manjša poraba morfinov po operaciji, manjši je bil PSB. Verjetno Talbot ni dobil takih rezultatov (25) zaradi tega, ker mesto sukcijskih drenov in protibolečinskega dreva ni bilo ustrezno in lokalnega anestetika ni bilo na celotni površini operativne rane, saj v tej študiji uporabljeni dreni niso imeli večjega števila luknjic.

O bolečini pri povečanju dojk z vsadki iz estetskih razlogov so razpravljali Rawal (27), Mahabir (28,29) in McCarthy (30). Legeby s sodelavci (26) je delal študijo pri bolnicah, ki so bile predhodno operirane zaradi raka dojke, v raziskavi je bila odložena rekonstrukcija dojke z vsadkom. Seveda so onkološke bolnice zelo zaskrbljene zaradi diagnoze, zato pri njih pričakujemo večjo bolečino, kot je pri izključno estetski kirurgiji. Način in mesto aplikacije lokalnega anestetika pri rekonstrukciji dojke je nedorečeno. Rawal (27) je dajal lokalni anestetik preko fenestriranega katetra, speljanega po obrobju vsake dojke in priključenega na elastomersko črpalko. Ostali avtorji, ki so objavili študije o regionalni analgeziji po povečanju dojk iz estetskih razlogov, so aplicirali lokalni anestetik v žep ob vsadek ob koncu operacije. Žep je naredil plastični kirurg pod veliko prsno mišico. Katetrov niso vstavljali. Mahabir (28) in sodelavci so leta 2004 objavili študijo s 100 bolnicami po povečanju dojk. Leta 2008 je Mahabir (29) s sodelavci objavil drugi del študije pri 50 bolnicah po povečanju dojk z vsadki, kjer so opazovali bolečino v prvih 10 dneh po operaciji. Pri obeh raziskavah je bila bolečina po operaciji manjša pri uporabi lokalnih anestetikov. McCarty je v študiji pri 50 bolnicah po operaciji povečanja prsi z vsadki dokazal, da je dajanje 0,5% bupivakaina skupaj s ketorolakom v vsadkov žep zmanjšalo zgodnjo pooperativno bolečino (30). A je v nasprotju z drugimi avtorji ugotovil, da se je poraba narkotikov v testni skupini povečala. Poraba narkotikov je bila večja neposredno po operaciji in tudi v naslednjih nekaj dneh (30). Noben od avtorjev ni opisal, da bi zaradi uporabe katetrov prišlo do zapletov: okužbe rane, upočasnjenega celjenja rane ali hematoma (1, 5, 25, 26, 27, 28, 29, 30). Obstajajo celo študije o zaviranju vnetja zaradi uporabe lokalnih anestetikov. (31). Najmanj zaviralnega vpliva na celjenje rane imata ropivakain in levo-bupivakain (32).

V zgoraj navedenih raziskavah niso beležili neželenih pojavov lokalnih anestetikov. Ker kirurg vstavi protibolečinski kateter pod kontrolo očesa, je zelo majhna možnost, da bi anestetik prišel neposredno v žilo. Neprekinjen način dajanja zdravila preprečuje nenaden dvig koncentracije v krvi, bolusi pa so majhni in daleč od toksičnih odmerkov. Toksični odmerek je najvišji pri ropivakainu, levo-bupivakain pa je naslednji najugodnejši lokalni anestetik.(33).

Študije o uporabi lokalnih anestetikov v kirurški rani po operacijah raka dojke, so delane na majhnem številu vključenih bolnikov (27 -100), če gledamo posamezne skupine, je največja s 30 bolniki, ki jo je naredil Rawal (27). Jacobsova raziskava (1) je retrospektivna. Rawalova raziskava je narejena pri bolnicah po operaciji povečanja prsi. Testna skupina je dobivala lokalni anestetik ropivakain, standardna pa tablete, paracetamol in nesteroidni analgetik. Raziskavo s standardno skupino pri povečanju prsi z vsadkom je delal tudi McCarty (30). Testna skupina je potrebovala več morfinskih zdravil kot standardna. Ostali avtorji so raziskovali učinek lokalnega anestetika proti placebo (5, 25, 26, 28, 29). Shell je imel tri skupine, testno, placebo in standardno, vendar je bilo celotno število vključenih bolnikov samo 27. Lokalni anestetiki so bili v vseh raziskavah učinkovitejši od placeba. Glede na negativne rezultate Talbotove študije pri uporabi drenov in ne luknjičastih katetrov in bližine sukcijskih drenov in katetrov sklepamo, da je lega katetra v rani pomembna, prav tako površina pokritosti rane z lokalnim anestetikom.

Z našo prospektivno randomizirano študijo želimo pri bolnicah po operaciji raka dojke z izpraznitvijo pazdušnih bezgavk, ki povzročajo večje bolečine kot manjše operacije in pri bolnicah po operaciji raka dojke, ki bodo imele takojšnjo rekonstrukcijo z vsadkom, z raziskavo primerjati učinkovitost zdravljenja s standardno intravensko analgezijo z učinkovitostjo zdravljenja z elastomersko samostisljivo črpalko z lokalnim anestetikom za lajšanje bolečine. Uporabili bomo l-bupivakain, ki ga je v študiji s placebom pri odloženi rekonstrukciji uporabil samo Legeby (26). Ostali avtorji so večinoma uporabljali navaden bupivakain (1, 5, 25, 28, 29, 30), Rawal pa je uporabil ropivakain. Želimo preveriti, ali uporaba lokalnih anestetikov v operativni rani po operaciji učinkovito zmanjša bolečino in, ali zmanjša uporabo morfijskih zdravil in pogostost slabosti in bruhanja po operaciji. Zanima nas tudi, ali je odnos do zdravja pri odhodu domov boljši kot pri bolnicah, zdravljenih z intravensko morfijsko analgezijo.

Metode

Klinični načrt raziskave

Bolnice bodo pred anestezijo pregledane po našem standardnem postopku. Ta vključuje osnovne podatke o telesni zgradbi, prisotnost pridruženih bolezni, prisotnost alergij in razvad, jemanju zdravil in ASA oceno o anestezijskem tveganju. Odgovorile bodo na vprašanje o rekreaciji in bolj natančno o jemanju zdravil (proti depresiji in analgetiki). Pred posegom bomo bolnice povprašali o prisotnosti bolečin pred operacijo in o uporabi analgetikov. Ponovno jih bomo vprašali tudi o uporabi zdravil proti depresiji.

Vse štiri podskupine bodo pred koncem operacije prejele piritramid (Dipidolor) 7,5 mg, metamizol (Analgin) 2,5 g in metoklopramid (Reglan) 10 mg intravensko.

Bolnice bomo randomizirali v standardno podskupino, ki bo na dan operativnega posega dobivala piritramid v neprekinjeni intravenski infuziji ali v testno podskupino z uporabo protibolečinske črpalke z lokalnim anestetikom. Uporabili bomo 0,25% levo-bupivakain v skupnem odmerku 100 ml. Hitrost pretoka bo 2 ml/uro, to je za dva dni. Bolnice, ki bodo imele primarno rekonstrukcijo z vsadkom, bodo v vsadkov žep prejele v bolusu ob koncu operacije 15 ml 0,25% levo-bupivakaina. Pri operaciji dojke in pazdušnih bezgavk, bomo protibolečinski kateter namestili nad mišice po celi dolžini rane. Kateter bo imel 15 cm fenestrirane dolžine. Intraoperativne katetre bomo v naši študiji vstavili pri operacijah s primarno rekonstrukcijo s tkivnim razširjevalcem pod veliko prsno mišico, tako, da bo zajeta celotna širina rane, kateter bo nameščen v zgornjem delu dojke. Tip katetra bo enak kot pri operacijah brez rekonstrukcije, fenestrirana dolžina katetra bo 15 cm. Kateter bo nameščen v zgornjem delu rane, anestetik bo odtekal navzdol po celotnem operiranem delu. Po posegu bomo zbirali podatke o jakosti pooperativne bolečine v mirovanju in ob dvigu zgornje okončine po VAS na operativni dan vsaki dve uri, nato trikrat na dan v času hospitalizacije, zabeležili bomo količino porabljenega piritramida, ocenjevali bomo budnost po OAAS

lestvici (34)(Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale) v zbujevalnici in 6 ur po operaciji, beležili bomo pooperativno slabost in bruhanje in porabo antiemetikov.

Ob odpustu iz bolnišnice jih bomo vprašali o zadovoljstvu z dosedanjim zdravljenjem in odnosu do nadaljnega zdravljenja, zabeležili bomo vse zaplete po operaciji, kjer bo potrebna zdravniška intervencija: krvavitev, zamakanje ob drenu, hemodinamska nestabilnost. Zabeležili bomo pojav vnetja pooperativne rane.

Tri mesece po posegu bomo bolnice ponovno pregledati in ugotavljali, če je prišlo do kronične bolečine in/ali depresije in kakšna je gibljivost rame.

Statistična obdelava podatkov

Pričakujemo, da se bo pokazala vsaj 25% razlika v VAS lestvici med skupinama in bodo bolnice zdravljene z elastomersko črpalko imele manj bolečin. Predvidevamo, da je 30 bolnic v vsaki skupini primerno število. Numerične vrednosti bomo izražali kot srednje vrednosti +/- standardni odklon. Razlike med skupinama bomo računali s testom t, za značilno razliko bomo šteli $p = 0,05$ ali manj. Razlike glede bolečine, slabosti, sedacije in porabi piritramida bomo računali z analizo variance (ANOVA). V primeru nenormalno porazdeljenih podatkov, bomo uporabili neparametrično metodo, to je Mann-Whitneyev U test ali Kruskal-Wallisov test. Statistične izračune bomo opravili s pomočjo programskega paketa SPSS.

Predlagateljeva ocena etičnih vidikov raziskave

Raziskava ne bo dodatno obremenjevala oseb, vključenih v študijo. Gre za metode in postopke, ki jih na Onkološkem inštitutu že uporabljamo, vendar o koristih ene ali druge metode zdravljenja še ni bilo izdelane študije. Z raziskavo želimo ugotoviti možne koristi oziroma prednosti uporabe lokalnih anestetikov z vidika izboljšanja kvalitete zdravljenja. Pričakujemo, da bomo z raziskavo prikazali učinkovitost lokalnih anestetikov, dovajanih v kirurško rano. Pričakujemo vsaj 25% manjšo bolečino po operaciji, manjšo sedacijo, manjšo pooperativno slabost in manjšo porabo morfinov. Ob predpostavki, da dobimo pričakovane rezultate, menimo, da bo tudi zadovoljstvo bolnic in pripravljenost za nadaljnje zdravljenje boljše, kot je pri standardnem zdravljenju. Pričakujemo manjši pojav kronične bolečine po treh mesecih po operaciji. Spoznanje manjšega razvoja kronične bolečine z uporabo lokalnih anestetikov takoj po draženju nociceptorjev, bo pripomoglo k razumevanju nastanka in preprečitve kronične bolečine. Klinična praksa se bo v primeru pričakovanih rezultatov lahko spremenila.

Povzetek

Želimo izpeljati prospektivno randomizirano klinično raziskavo pri bolnicah z rakom dojke. Nameravamo vključiti 120 bolnic, 60 bolnic po operaciji raka dojke z izpraznitvijo pazdušnih bezgavk (prva skupina) in 60 bolnic po operaciji raka dojke s primarno rekonstrukcijo z vsadkom (druga skupina). Vsaka skupina bo naključno razdeljena v dve podskupini po 30 bolnic. Podskupini bosta testna skupina, ki bo po operaciji dobila elastomersko črpalko z lokalnim anestetikom 0,25% levo-bupivakainom in standardna skupina, ki bo dobivala kontinuirano infuzijo piritramida. Opazovali bomo jakost bolečine po VAS, budnost/zaspanost po operaciji, slabost in bruhanje, porabo piritramida po operaciji, zadovoljstvo z zdravljenjem in pripravljenost za nadaljnje zdravljenje.

Primerjava učinka sistemskega in lokalnega zdravljenja bolečine po operaciji dveh skupin bolnic z rakom dojke: po operaciji raka dojke z odstranitvijo pazdušnih bezgavk ali po operaciji raka dojke s takojšnjo rekonstrukcijo s tkivnim razširjevalcem - prospektivna randomizirana raziskava

Glavna raziskovalka: Branka Stražišar, dr.med.

PROTOKOL RAZISKAVE

Zaporedna številka bolnika.....

Protibolečinska samostisljiva črpalka z lokalnim anestetikom:

1.: da

2.: ne

Začetnice imena bolnika:.....

Številka popisa:.....

Datum operacije:.....

Starost ob posegu:.....

TV – telesna višina:.....

TT – telesna teža:.....

BMI – indeks telesne teže:.....

Diagnoza:.....

.....

Pridružene bolezni:

1. da

2. ne

Zdravila proti depresiji v zadnjih treh mesecih:

1. da

2. ne

Redna, vsaj na tri dni, raba analgetikov zaradi katerihkoli bolečin:

1. da

2. ne

Rekreacija 2-krat na teden:

1. da

2. ne

Kadi:

1. da

2. ne

Uživa alkohol

1. veliko

2. zmerno (do 3 dcl vina tedensko)

2. ne

ASA:

1. : 1

2. : 2

3. : 3

Poseg:

1. MRM
2. Kvadrantektomija z izpraznitvijo pazdušnih bezgavk
3. Izpraznitev pazdušnih bezgavk
4. Mastektomija s sentinel bezgavko ali brez + primarna rekonstrukcija z vsadkom

Komplikacije med anestezijo:

1.: da

2.: ne

Vrsta in količina analgetika med anestezijo:

.....

Pooperativa:

Analgezija v zbujevalni sobi:.....

Analgezija na oddelku: (nalepka) + posebni

dodatki:.....

ZBUJENOST: vrednosti 1-5, po opazevalčevi lestvici budnosti (največje število je 20 točk)
(Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale)

Zbujevalna soba:.....

6 ur po operaciji oz. zvečer:.....

Opazevalčeva lestvica budnosti/pomirjenosti (5 – stopenjska)

Kategorije budnosti

ODGOVOR NA KLIC PO IMENU	GOVOR	IZRAZ OBRAZA	OČI	SESTAVLJENO ŠTEVILO TOČK
Takoj odgovori na ime, izgovorjeno z normalnim glasom	normalen	normalen	Jasne, brez ptoze (odprte)	5
Zaspan odgovor na ime, izgovorjeno z normalnim glasom	Rahlo upočasnen ali nejasen	Blaga sprostitev (relaksacija)	Srep pogled ali blaga ptoza – oči razprte več kot polovico	4
Odgovor le v primeru glasnega klica ali ponovljenega	Nerazločen ali znatno upočasnen	Znatna sprostitev	Srep pogled ali znatna ptoza - oči razpre manj kot polovico	3

klica				
Odgovori le po nežnem tresenju ali trepljanju	Nekaj nerazločnih besed			2
Ne odgovarja na nežno tresenje in trepljanje				1

VAS, SLABOST, BRUHANJE

	VAS (0-10) mirovanje:dvig zg. okončine	SLABOST da: 1 ne: 2	BRUHANJE da: 1 ne: 2	Dodan analgetik da: 1 ne: 2	Ime dodanega analgetika	Dodan antiemetik da: 1 ne: 2 (kateri?)	Poraba piritramida – Dipidolorja v mg
Zbujevalna soba:							
Operativni dan prva ura:							
Operativni dan tretja ura							
Operativni dan peta ura							
Operativni dan zvečer:							
1. dan: dopoldne:							
opoldne:							
popoldne:							
2. dan: dopoldne:							
opoldne:							
popoldne:							
3. dan: dopoldne:							
opoldne:							
popoldne:							
4. dan: dopoldne:							

opoldne:							
popoldne:							
5. dan: dopoldne:							
opoldne:							
popoldne:							
6. dan: dopoldne:							
opoldne:							
popoldne:							
7. dan: dopoldne:							
opoldne:							
popoldne:							

Vnetje rane:

1. da
2. ne

Zadovoljstvo bolnice z medicinsko obravnavo:

1. dobra
2. srednja
3. slaba

Pripravljenost za nadaljnje zdravljenje:

1. nameravam upoštevati mnenje konzilija in se truditi za zdrav način življenja
2. nameravam upoštevati mnenje konzilija, navad ne mislim spreminjati
3. nimam še načrtov

Hospitalizacija: (število nočitev):.....

Histološka diagnoza:

1. invazivni karcinom (kateri)
2. neinvazivni karcinom (kateri)
3. drugo

Bezgavke:

1. vse negativne
2. število pozitivnih:
3. razmerje pozitivne / vse:

Stopnja malignosti, gradus:

- 1.: I
- 2.: II

3.: III

Hormonski receptorji:

1.: pozitivni

2.: negativni

Receptorji HER 2:

1.: pozitivni

2.: negativni

Kasnejše vnetje:

Mamarni konzilij:

1. zdravljenje je zaključeno

2. sledi sistemsko zdravljenje:

- Kemoterapija
- Hormonsko zdravljenje
- Biološko zdravljenje

3. obsevanje

Prisotnost kronične bolečine 3 mesece po operaciji:

1. DA

2. NE

Stanje bolezni 3 mesece po operaciji:

1. ni vidne razširitve bolezni

2. lokalno napredovala bolezen

3. oddaljene metastaze

Literatura:

1. Jacobs VR, Morrison JE Jr. Application of locally placed anaesthesia catheter for reduction of postoperative pain after mastectomy for breast cancer. *International Journal of fertility and Women's medicine* 2006; 51(5): 225-229
2. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. IASP Press 1994; Seattle; 210
3. Katz J., Poleshuck EL, Andrus CH et al. Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain* 2005; 119 (1-3): 16-25
4. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research* 2004; 1000: 40-56
5. Schell RS. Patient Outcome after Axillary Lymph Node Dissection for breast Cancer: Use of Postoperative Continuous Local Anaesthesia Infusion. *Journal of Surgical Research* 2006; 134(1): 124-132
6. Lahanjar ČS. Bolečina po operaciji raka dojke: Rezultati raziskave med bolnicami na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. *Onkologija* 2007; XI(2) 114-118
7. Ahčan U, Pogorelec D, Planinšek F et al. Rekonstrukcija po raku dojke. *Delo revije* 2007: 20
8. Marchettini P, Simone DA, Caputi G et al. Pain from excitation of identified muscle nociceptors in humans. *Brain Research* 1996; 740: 109-116
9. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinically Oriented Anatomy*. Wolters Kluwer 2010; 1134
10. White PF. The Role of Non-Opioid Analgesic Techniques in the Management of Pain After Ambulatory Surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 577-585
11. Janssen PA. Piritramide (R 3365), A potent analgesic with unusual chemical structure. *J. Pharmacol. Pharmacol.* 1961; 13: 513-530
12. Kay B. A clinical investigation of piritramide in the treatment of postoperative pain. *Brit. J. Anesth.* 1971;43: 1167-1171
13. White PF. The Changing Role of Non-Opioid Analgesic Techniques in the Management of Postoperative Pain. *Anesth Analg* 2005; 101: S5-S22
14. Sessler DI. Does regional analgesia reduce the risk of cancer recurrence? A hypothesis. *European Journal of cancer Prevention* 2008; 17: 269-272
15. Beilin B., Shavit Y, Hart J et al. Effects of Anesthesia Based on Large Versus Small Doses of Fentanyl on Natural Killer Cell Cytotoxicity in the Perioperative Period. *Anesth Analg* 1996; 82: 492-497
16. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L et al. Morphine Stimulates Angiogenesis by Activating Proangiogenic and Survival-promoting Signaling and Promotes Breast Tumor Growth. *Cancer research* 2002; 62: 4491-4498
17. Sakaguchi M, Kuroda Y, Hirose M. The antiproliferative Effect of Lidocaine on Human Tongue Cancer Cells with Inhibition of Activity of Epidermal Growth Factor Receptor. *Anesth Analg* 2006; 102: 1103-1107
18. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC et al. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006; 105(4): 660-664

19. Biki B, Mascha E, Moriarty DC et al. Anesthetic Technique for radical Prostatectomy Surgery Affects Cancer Recurrence. *Anesthesiology* 2008; 109: 180-187
20. Shakhar G, Ben-Ellyahu S. Potential Phrophylactic Measures Against Postoperative Immunosuppression: Could they Reduce Recurrence Rates in Oncological Patients? *Annals of Surgical Oncology* 2003; 10(8): 972-992
21. Manimala R. Acute postoperative pain. *Indian J. Anaesth.* 2006; 50(5): 340-344
22. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *British Journal of Anaesthesia* 2010; 105(2): 106-115
23. Bovill JG. Surgery for Cancer: Does Anesthesia Matter? *Anesthesia and Analgesia* 2010; 110 (6): 1524-1526
24. Borgeat A (ed), Rawal N (ed). *Wound Catheter Techniques for Postoperative Analgesia.* Darwin Grey Communications 2008; 122
25. Tabolt H, Hutchinson P, Edbrooke DL et al. Evaluation of local anaesthesia regimen following mastectomy. *Anaesthesia* 2004; 59: 664-667
26. Legeby M, Jurell G, Beausang-Linder M, Olofsson C. Placebo-controlled trial of local anaesthesia for treatment of pain after breast reconstruction. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2009; 43(6): 315-319.
27. Rawal N, Gupta A, Helsing M et al. Pain relief following breast augmentation surgery: a comparison between incisisional patient-controlled regional analgesia and traditional oral analgesia. *European Journal of Anaesthesiology* 2006; 23: 1010-1017
28. Mahabir RC, Peterson BD, Williamson JS et al. Locally Administered Ketorolac and Bupivacaine for Control of Postoperative Pain in Breast Augmentation Patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 114 (7): 1910-1916
29. Mahabir RC, Peterson BD, Williamson JS et al. Locally Administered Ketorolac and Bupivacaine for Control of Postoperative Pain in Breast Augmentation Patients: Part II. 10-Day Follow-Up. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008; 121(2): 638-643
30. McCarthy CM, Pusic AL, Hidalgo DA. Efficacy of Pocket Irrigation With Bupivacaine and Ketorolac in Breast Augmentation: A Randomized Controlled Trial. *Ann Plast Surg* 2009; 62(1): 15-17
31. Dias MP, Newton DJ, McLeod GA et al. The inhibitory effects of local anaesthetics on the vascular flare responses to bradykinin and substance P in human skin. *Anaesthesia* 2008; 63: 151-155
32. Hollman MW, Weiczorek KS, Berger A, Durielux ME. Local Anesthetic Inhibition of G Protein-Coupled Receptor Signaling by Interference with Gαq Protein Function. *Molecular Pharmacology* 2001; 59(2): 294-301
33. Mather LE, Coperland SE, Ladd LA. Acute Toxicity of Local Anesthetics: Underlying Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Concepts. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2005; 30(6): 553 -566
34. Chernik DA, Gillings D, Laine H, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol.* 1990; 10(4): 244-251

5 . Osebe, ki bodo povabljene v raziskavo

Vsem bolnicam, ki bodo prišle na OI zaradi operacije raka dojke, bomo predstavili študijo in jih prosili za pisno soglasje za sodelovanje v študiji. V primeru, da se bodo odločile za sodelovanje v študiji in bodo izpolnjevale vključitvene pogoje, jih bomo naključno randomizirali v dve podskupini. Bolnice iz prve podskupine bodo dobile standardno neprekinjeno intravensko analgezijo s piritramidom, bolnice iz druge podskupine pa protibolečinsko črpalko z lokalnim anestetikom 0,25% 1-bupivakainom. Randomizacija bo naključna. Vključitveni dejavnik bo operacija raka dojke z izpraznitvijo pazdušnih bezgavk ali operacija raka dojke s primarno rekonstrukcijo z vsadkom. Izključitveni dejavniki bodo alergija na lokalni anestetik ali piritramid, moški spol in nosečnost.

Imeli bomo dve študijski skupini. V prvi študijski skupini bo 60 bolnic po operaciji dojke z odstranitvijo pazdušnih bezgavk, v drugi študijski skupini pa bo 60 bolnic po mastektomiji in po rekonstrukciji s tkivnim razširjevalcem.

Za sodelovanje v študiji udeležene osebe ne bodo prejele nikakršnega denarnega ali nedenarnega nadomestila.

6. Varnost in korist oseb v raziskavi

V študiji gre za metode, ki se že uporabljajo, vendar se učinkov sistematično ne spremlja. Zato izvajanje omenjene študije ne pomeni povečanega tveganja za zdravje vključenih oseb. Morebitni zapleti so standardni in postopki v zvezi z odpravo zapletov so znani. Morebitne zaplete bodo odpravljali dežurni anesteziologi v okviru svoje delovne obveze. Dosegljivi so vedno na dežurnem telefonu ali na oddelku intenzivne terapije (tel. 5879922).

Pri testni skupini bolnic bomo uporabljali 0,25% levo-bupivacain kot lokalni anestetik. Na Onkološkem inštitutu ga uporabljamo že več let, doslej nismo opazili resnejših stranskih učinkov. Vse bolnice bodo na dan operacije sprejete v kirurški polintenzivno sobo, kjer bomo ves čas merili pulz in nasičenost arterijske krvi s kisikom, krvni pritisk pa na eno uro oz. pogosteje, če bo potrebno. Medicinska sestra bo redno nadzorovala operirane bolnice. V primeru alergične reakcije bomo ukrepali po doktrini, prekinili bomo dajanje možnih zdravil, ki bi lahko povzročili alergijo. Primerjalna skupina bolnic bo dobivala protibolečinsko infuzijo s piritramidom, ki jo rutinsko uporabljamo po operaciji v zadnjih letih. Medicinska oskrba obeh skupin bo razen uporabe različnih načinov zdravljenja bolečine ves čas enaka.

Vse bolnice, katere bodo imele na dan operacije VAS 7 ali več, bodo dobile 3 mg piritramida (Dipidolor), pri VAS med 3 – 6 pa metamizol 2,5 g (Analgin) i.v. ali paracetamol (Lekadol) 1000 mg per os.

Ker so prvi pooperativni dan bolnice že v navadnih sobah, bo v naslednjih dneh pri VAS 7 in več prvo zdravilo tramadol (37,5) s paracetamolom (325mg) (Zaldiar) dve tableti, pri VAS med 3 in 6 pa paracetamol 1000 mg. Bolnice brez želodčnih težav bodo prvi dan dobile redno

dolgodelujoči nesteroidni analgetik diklofenak (Olfen) 100 mg, tiste, ki imajo težave z želodcem pa celekoksib 120 mg (Arcoxia).

7. Zavarovanje koristi oseb v primerjalni skupini

Osebe v primerjalni skupini bodo prejemale standardno zdravljenje in zato njihove koristi ne bodo prizadete.

8. Varovanje osebnih podatkov oseb v raziskavi

Bolnice, ki bodo sodelovale v raziskavi, bodo na protokolih vodene s številko popisa, ne z imenom in priimkom. Osebnih podatki bodo obdelani in uporabljeni skladno z veljavno zakonodajo. Osebe, ki bodo sodelovale v študiji bodo imele dostop do vseh svojih podatkov skladno z veljavno zakonodajo.

9. Podatki o zdravljenju bodo ostali anonimni. Ko bomo imeli rezultate študije, jih bomo objaviti v strokovni literaturi, dostopni bodo vsem, ki se bodo želeli seznaniti z njimi.

10. Naročnik oziroma plačnik raziskave

Raziskava bo potekala na Onkološkem inštitutu, Zaloška 2. Pri raziskavi ne bo sodelovala niti se raziskava ne začneja na iniciativo ali ob soglasju nobene farmacevtske družbe.

Vključene osebe ne bodo posebej zavarovane, saj gre za postopke, ki jih krije zdravstveno zavarovanje in so zajeti že v osnovnem zavarovanju za poklicno odgovornost.

Raziskovalci in sodelavci za raziskavo ne bodo prejemali nobenih denarnih ali nedenarnih ugodnosti.

Izr. prof. dr. Janez Žgajnar, dr.med.
Onkološki inštitut
Zaloška 2
1000 Ljubljana

Ljubljana, 15.11.2010

Komisija za medicinsko etiko
akad.prof. dr. Jože Trontelj, dr. med., predsednik
KO Inštitut za klinično nevrofiziologijo
Zaloška 7, 1525 Ljubljana

12. IZJAVA STROKOVNEGA DIREKTORJA ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA

Podpisani izr. prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med. vodim strokovno delo Onkološkega inštituta, kjer se bo vršila predlagana raziskava z naslovom: Primerjava učinka systemskega in lokalnega zdravljenja bolečine po operaciji dveh skupin bolnic z rakom dojke: po operaciji raka dojke z odstranitvijo pazdušnih bezgavk ali po operaciji raka dojke s takojšnjo rekonstrukcijo s tkivnim razširjevalcem - prospektivna randomizirana raziskava.

Izjavljam, da so raziskovalci usposobljeni za izvajanje zgoraj omenjene raziskave. Zmožni so pravočasno prepoznati in pravilno ukrepati ob morebitnih zapletih, ki bi lahko ogrozili zdravje ali življenje oseb, sodelujočih v raziskavi.

V naši ustanovi je poskrbljeno za strokovnost dela in varnost oseb v raziskavi. Raziskovalci bodo brezpogojno spoštovali načela Kodeksa medicinske deontologije, Helsinške deklaracije o biomedicinskih raziskavah na človeku, Oviedske konvencije in Kodeksa medicinske deontologije.

Izr. prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med.

Strokovni direktor Onkološkega inštituta

Branka Stražišar, dr.med.
Onkološki inštitut
Zaloška 2
1000 Ljubljana

Ljubljana, 15.11.2010

Komisija za medicinsko etiko
akad.prof. dr. Jože Trontelj, dr. med., predsednik
KO Inštitut za klinično nevrofiziologijo
Zaloška 7
1525 Ljubljana

13. IZJAVA ODGOVORNEGA RAZISKOVALCA

Podpisana Branka Stražišar, izjavljam, da raziskava z naslovom: Primerjava učinka sistemskega in lokalnega zdravljenja bolečine po operaciji dveh skupin bolnic z rakom dojke: po operaciji raka dojke z odstranitvijo pazdušnih bezgavk ali po operaciji raka dojke s takojšnjo rekonstrukcijo s tkivnim razširjevalcem - prospektivna randomizirana raziskava, ne prinaša nobenih dodatnih tveganj ali posegov.

Izjavljam, da na osebe, ki bi lahko bile vključene v študijo, ne bom izvajala pritiska ali neprimerne napeljevanja.

Izjavljam, da bomo v raziskavi spoštovali načela Helsinške deklaracije o biomedicinskih raziskavah na človeku, Oviidske konvencije in načela slovenskega Kodeksa medicinske deontologije.

Branka Stražišar, dr. med.
odgovorni nosilec raziskovalnega projekta

14. SOGLASJE O ZAVESTNI IN SVOBODNI PRIVOLITVI

Onkološki inštitut, Zaloška 2, Ljubljana

Ime bolnika:

Datum rojstva:

Primerjava učinka sistemskega in lokalnega zdravljenja bolečine po operaciji dveh skupin bolnic z rakom dojke: po operaciji raka dojke z odstranitvijo pazdušnih bezgavk ali po operaciji raka dojke s takojšnjo rekonstrukcijo s tkivnim razširjevalcem - prospektivna randomizirana raziskava

Glavna raziskovalka: Branka Stražišar, dr.med.

Izjavljam, da me je Branka Stražišar, dr.med. razumljivo seznanila z namenom, koristmi in tveganji sodelovanja v raziskavi. Moja zdravstvena obravnava se zaradi raziskave ne bo spremenila.

Izjava bolnika

Podpisani.....,

rojen.....

stanujoč.....

....., soglašam,

s sodelovanjem v raziskavi z zgoraj navedenim naslovom.

Moji podatki bodo vodeni pod posebno oznako, iz katere ne bo mogoče ugotoviti, za čigave podatke gre.

Zavedam se, da lahko kadarkoli prekličem sodelovanje v raziskavi brez kakršnihkoli neugodnih posledic.

Vodja raziskave:

Glavna raziskovalka: Branka Stražišar, dr.med.

Podpis bolnika:

Ljubljana, dne.....

15. Informacija, kako naj osebe v raziskavi v nujni situaciji vzpostavijo stik z odgovornim zdravnikom

Morebitne zaplete bodo odpravljali dežurni anesteziologi v okviru svoje delovne obveze. Dosegljivi so vedno na dežurnem telefonu ali na oddelku intenzivne terapije (tel. 5879922).

Primerjava učinka sistemskega in lokalnega zdravljenja bolečine po operaciji dveh skupin bolnic z rakom dojke: po operaciji raka dojke z odstranitvijo pazdušnih bezgavk ali po operaciji raka dojke s takojšnjo rekonstrukcijo s tkivnim razširjevalcem - prospektivna randomizirana raziskava

Glavna raziskovalka: Branka Stražišar, dr.med.

INFORMACIJA ZA BOLNIKA

Po obsežnejši operaciji pri bolnicah z rakom dojk, kot sta izpraznitev pazdušnih bezgavk ali rekonstrukcija z vsadkom, je zelo pomembno dobro zdravljenje pooperativne bolečine. Če ni bolečin, se lahko hitro začne z razgibavanjem zgornje okončine, kar zmanjša možnost otekline zgornje okončine, kasneje je manjša možnost za pojav kronične bolečine.

Namen študije

Na Onkološkem inštitutu zdravimo bolečino po operaciji raka dojke po ustaljenem načinu z protibolečinskimi zdravili, katere bolnica dobi na dan operacije v žilo. Od leta 2008 pa zdravimo bolečino po operaciji tudi z zdravili, katera dobi bolnica neposredno v predel dojke. Zdravila, ki jih dajemo neposredno v rano, so shranjena v samostisljivi bučki, preko tanke cevke prehajajo v rano. Po dveh dneh, ko se bučka izprazni, jo skupaj s cevčico odstranimo. S študijo želimo primerjati novi način zdravljenja bolečine in ga primerjati z ustaljenim, to je z dajanjem zdravil v žilo.

Potek študije

Raziskovalec bo naključno izbral na kakšen način bomo prva dva dni po operaciji zdravili bolečino. Od drugega dne po operaciji bo zdravljenje bolečin vseh bolnic povsem enako.

Če boste izbrani za zdravljenje s samostisljivo bučko, boste lahko prekinili s tem načinom zdravljenja in prešli na ustaljenega.

Vaša zdravstvena obravnava se zaradi študije ne bo spremenila. Kadarkoli lahko prekličete sodelovanje v raziskavi brez kakršnihkoli neugodnih posledic.

Primerjava učinka sistemskega in lokalnega zdravljenja bolečine po operaciji dveh skupin bolnic z rakom dojke: po operaciji raka dojke z odstranitvijo pazdušnih bezgavk ali po operaciji raka dojke s takojšnjo rekonstrukcijo s tkivnim razširjevalcem - prospektivna randomizirana raziskava

Glavna raziskovalka: Branka Stražišar, dr.med.

Spisek sodelavcev Onkološkega inštituta, ki sodelujejo v raziskavi:

Kirurgija:

izredni profesor dr. Nikola Bešić, dr. med.

izredni profesor dr. Janez Žgajnar, dr. med.

profesor Marko Snoj, dr. med.

izredni profesor dr. Marko Hočevar, dr. med.

prim. Matjaž Kaučič, dr. med.

mag. Darja Eržen, dr. med.

mag. Ibrahim Edhemović, dr. med.

dr. Erik Breclj, dr. med.

dr. Andraž Perhavec, dr. med.

Rok Petrič, dr. med.

dr. Nebojša Glumac, dr.med.

dr.Barbara Perič, dr.med.

Anesteziologija:

prim. mag. Slavica Lahajnar, dr. med.

prim. asist. mag. Ksenija Mahkovic-Hergouth, dr. med.

Goran Jeglič, dr. med.

Mojca Gašperin, dr. med.

Milena Kerin-Povšič, dr. med.

Mojca Čarman, dr. med.

Ana Pekle, dr. med.

Barbka Novak-Supe, dr. med.

Andrej Krušič, dr. med.

Branka Stražišar, dr. med.

Izjavljam, da so vsi sodelavci obveščeni o raziskavi in se s sodelovanjem v raziskavi strinjajo.

Glavna raziskovalka: Branka Stražišar, dr.med.

Ljubljana,

Primerjava učinka sistemskega in lokalnega zdravljenja bolečine po operaciji dveh skupin bolnic z rakom dojke: po operaciji raka dojke z odstranitvijo pazdušnih bezgavk ali po operaciji raka dojke s takojšnjo rekonstrukcijo s tkivnim razširjevalcem - prospektivna randomizirana raziskava

Glavna raziskovalka: Branka Stražišar, dr.med.

Izjava vodje multidisciplinarnega tima za področje raka dojk

Zaradi študije ne bomo pri bolnikih izvajali razen standardnih preiskav, nobenih dodatnih preiskav.

Soglašam z izvedbo zgoraj navedene študije.

vodja multidisciplinarnega tima za področje raka dojk
dr. Simona Borštnar, dr.med.

Ljubljana,

Primerjava učinka sistemskega in lokalnega zdravljenja bolečine po operaciji dveh skupin bolnic z rakom dojke: po operaciji raka dojke z odstranitvijo pazdušnih bezgavk ali po operaciji raka dojke s takojšnjo rekonstrukcijo s tkivnim razširjevalcem - prospektivna randomizirana raziskava

Glavna raziskovalka: Branka Stražišar, dr.med.

Izjava predstojnika sektorja operativnih dejavnosti
Soglašam z izvedbo zgoraj navedene študije.

predstojnik sektorja operativnih dejavnosti
izredni profesor dr. Marko Hočevar, dr. med.

Ljubljana,

Primerjava učinka sistemskega in lokalnega zdravljenja bolečine po operaciji dveh skupin bolnic z rakom dojke: po operaciji raka dojke z odstranitvijo pazdušnih bezgavk ali po operaciji raka dojke s takojšnjo rekonstrukcijo s tkivnim razširjevalcem - prospektivna randomizirana raziskava

Glavna raziskovalka: Branka Stražišar, dr.med.

Izjava vodje oddelka za anesteziologijo
Soglašam z izvedbo zgoraj navedene študije.

vodja oddelka za anesteziologijo
prim. asist. mag. Ksenija Mahkovic-Hergouth, dr.med.

Ljubljana,