



Agopuntura come approccio integrato per il Controllo dei sintomi della sindrome Climaterica in pazienti con Tumore al seno- AcCliMaT "

G. Lesi¹, G. Razzini²,

Gruppo di Lavoro: M. Musti³, C. Petrucci³, P. Pandolfi³, F. Artioli², E. Rondini⁴, MB Ligabue⁴, L. Scaltriti⁴, A. Botti⁶, A. Gramenzi⁷, B. Benedetti², C. Colombi⁸, G.P. Frezza⁸, F. Cardini⁷, C. Ruozzi⁷

G.L.R.: G. Gualandi⁸, D. Barbieri², F. Tasselli³, V. Cenacchi⁴, L. Bidin⁵, M. Monfredo⁵, G. Stridi⁵, S. Segala⁸, M. Manfredi⁸, M. Selvetti⁸, P. Cristiani⁸, C.M. Garavini⁸,

Trial sponsored by Osservatorio Medicine non Convenzionali (OMNC) of Emilia-Romagna Region (Italy) Il Programma Regionale

1-Primary care and Family planning clinic Depts, Bologna Local Health Unit (Director Mara Morini)
2-Division of Medical Oncology Ramazzini Hospital, Carpi, AUSL di Modena Italy
3-Department of Epidemiology and Statistics AUSL of Bologna
4-Medical Oncology Hospital - Reggio Emilia /Correggio/Guastalla
5-Department of Anaesthesia, resuscitation, pain management and surgical field AUSL of Piacenza
6-Department of Clinical Medicine, University of Bologna
7-Health and Social Agency of Emilia-Romagna Region
8 AUSL di Bologna



Tumore al seno e Sindrome Climaterica

- Le vampate di calore e la sindrome climaterica colpiscono il 65–85% delle donne affette da tumore al seno.
- Le donne in corso di terapia ormonale sviluppano maggiormente tali sintomi riducendo la *compliance* al trattamento stesso.
- La terapia ormonale sostitutiva è controindicata.
- Altre terapie in particolare l'uso di antidepressivi non sono ben accette dalle pazienti.



Agopuntura e Sindrome Climaterica

- Piccoli studi randomizzati controllati nelle donne con tumore al seno indicano che l'agopuntura è in grado di ridurre le vampate di calore e le sudorazioni rispetto alla sham agopuntura o nessun intervento. Breast 2013
- L'agopuntura nelle donne con tumore al seno è efficace quanto la venlafaxina nel controllo dei sintomi menopausali ma senza effetti collaterali. JCO 2010
- Gli effetti dell'agopuntura sulla riduzione delle vampate di calore nelle donne con tumore al seno si mantengono per almeno 3 mesi (Support Care Cancer 2014)
- L'agopuntura quando confrontata con waiting list o nessun trattamento risulta efficace nel ridurre le vampate di calore seppur con evidenze limitate (Cochrane Sist. Review 2013)
- Una recente metanalisi su 12 studi conferma che l'agopuntura riduce la frequenza delle vampate di calore migliorando la qualità di vita nella menopausa fisiologica (Maturitas 2014)



Agopuntura e Sindrome Climaterica

- A tutt' oggi la terapia standard proposta per la gestione dei sintomi menopausali nelle pazienti con tumore al seno è rappresentata dal *self care* che si compone di generiche indicazioni di stile di vita.
- La mancanza di una proposta terapeutica del tutto soddisfacente per le pazienti oncologiche con sintomi dovuti alla menopausa ci spinge ad indagare tramite uno studio randomizzato controllato l'utilizzo dell'agopuntura tradizionale cinese in aggiunta al *self-care* per il trattamento della sindrome climaterica e in particolare della sua componente vasomotoria.



SCOPO DELLO STUDIO

- Valutare l'efficacia nella pratica clinica del trattamento di Agopuntura secondo la Medicina tradizionale cinese associata al *self-care*,
- verso il solo *self-care*, per la riduzione delle vampate di calore ed il miglioramento della qualità di vita in pazienti con diagnosi di tumore al seno.



AcCliMaT -OBIETTIVI

- Obiettivo Primario:

- Valutare l'efficacia clinica (*effectiveness*) dell'associazione SELF Care + Agopuntura *versus* solo SELF Care nelle donne in post menopausa affette da Tumore al Seno.

- Primary endpoint :

- Variazione della intensità e frequenza delle vampate di calore (Hot Flash Score) registrato al basale e al termine del trattamento.



Obiettivi dello studio- ACCLIMAT

- Secondary endpoints :

- Variazione della sindrome climaterica misurata secondo la scala di Greene al basale, al termine del trattamento e dopo 3 e 6 mesi dalla fine del trattamento ricevuto
- Variazione della qualità di vita misurata secondo MenQoL questionario al basale, al termine del trattamento e dopo 3 e 6 mesi dalla fine del trattamento ricevuto
- Grado di Soddisfazione e Compliance nei due gruppi.



AcCliMaT- Disegno dello studio

Studio Prospettico, multicentrico, pragmatico, randomizzato controllato a gruppi paralleli:

A) Self-Care (braccio di Controllo) per 3 mesi

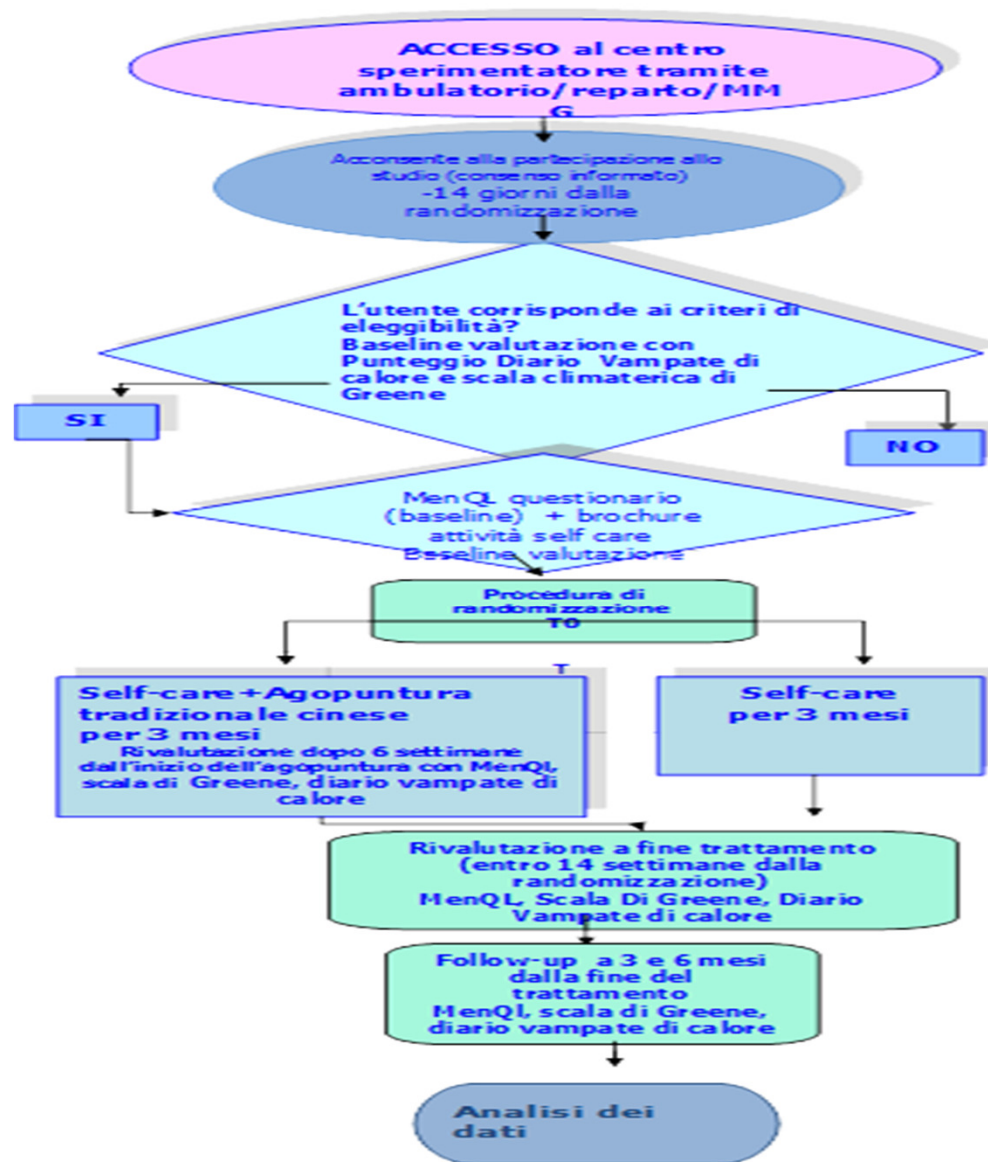
B) Self-Care +Agopuntura secondo MTC per 3 mesi (braccio Sperimentale)

- Randomizzazione stratificata per uso di analoghi LH-RH
- Registrazione su Clin. Trials.gov : NCT01275807
- Per dimostrare una differenza tra i due bracci di circa il 20% nella riduzione del punteggio delle vampate di calore a favore del trattamento con *agopuntura e selfcare*; con potenza dell'80% e un errore alpha del 5% la dimensione campionaria è risultata di 186 pazienti (93 per ciascun braccio di trattamento)

Sponsor: Il Programma Regionale Osservatorio Medicine non Convenzionali (OMNC) -RER



FLOWCHART DI ACCLIMAT



Acclimat- Metodi

- I questionari di valutazione del trattamento (Diario del numero delle vampate di calore, Scala Climaterica di Greene, Questionario Menqol) sono stati somministrati a tempi prestabiliti :
- T0 Visita Basale
- T1 alla visita finale
- T2-T3 alle visite a 3 e 6 mesi di follow-up



Acclimat- Metodi

- Sono stati valutati i segni vitali (peso, pressione arteriosa), gli effetti collaterali, *compliance* al trattamento sperimentale e terapie farmacologiche in uso durante ogni tempo prestabilito.
- Le aspettative e il grado di soddisfazione delle pazienti rispetto ai due diversi trattamenti sono state rilevate al basale e a fine trattamento.



AcClimaT- Database

- I dati raccolti in cartella clinica sono stati successivamente inseriti in e-Clinical Record Form creata appositamente per lo studio AcClimaT.



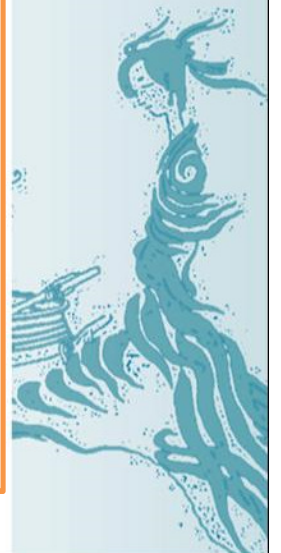
AcCliMaT- Eligibilità

Criteri Inclusione

- Tumore al seno
- Età 18-65 anni
- Sintomi menopausali da almeno 6-8 settimane precedenti l'entrata in studio
- Amenorrea spontanea o indotta da chemioterapia o in corso di trattamento ormonale (tamoxifene o inibitore aromatasi e/o analoghi LHRH) da non più di 4 anni.
- Numero medio di vampate di calore giornaliero ≥ 6 valutato durante la fase di screening e/o
- Punteggio Scala Climaterica di Greene ≥ 15 valutato durante la fase di screening
- Performance status ECOG ≤ 1

Criteri di Esclusione

- Utilizzo di antidepressivi, fito-estrogeni, tibolone, omeopatia o fitoterapia per il trattamento dei sintomi menopausali.
- Precedente trattamento con agopuntura per la sindrome climaterica inferiore a 12 mesi dall'entrata in studio
- Pazienti in corso di chemioterapia e/o radioterapia
- Pazienti che non accettano di attenersi ad almeno 1 delle indicazioni previste dal selfcare
- Pazienti non in grado comprendere la proposta di studio



AcCliMaT - Trattamenti

- Braccio di Controllo : ***Self-Care***
comprende consigli dietetici,
implementazione attività fisica regolare,
ed eventuale supporto psicologico per
una durata di 12 settimane.
- Braccio Sperimentale : **Combinazione
delle indicazioni di *Self-Care* con
l'esecuzione di 10 sedute di
Agopuntura Vera** secondo protocollo
diagnostico definito e condiviso di MTC da
completarsi in un periodo di 12 settimane



Acclimat- Braccio di Controllo

AcCliMaT

Agopuntura come approccio integrato per il controllo
dei sintomi della Sindrome Climaterica
in Pazienti con tumore al seno.

IL SELF CARE SUPPORTO PER OPERATORI



PROTOCOLLO DI STUDIO
Studio Clinico randomizzato multicentrico

CENTRO COORDINATORE:
U.O.C. Tutela Salute Donna Infanzia e Adolescenza e U.O.C.
Consultori
AUSL di Bologna grazia.lesi@ausl.bologna.it

a cura di G. Lesi e C. Petrucci
DICEMBRE 2009

SOMMARIO

Conoscere il proprio corpo per ben-essere	pag. 3
Carta di Ottawa per la promozione della salute	pag. 4
Brochure SELF CARE (All. 5 del Prog. AcCliMaT)	pag. 8
Menopausa e sintomi	pag. 10
Menopausa e alimentazione	pag. 15
consigli pratici	pag. 18
misure per uso casalingo	pag. 20
Attività fisica	pag. 22
Altre attività	pag. 24
BIBLIOGRAFIA	pag. 25

- **Self care Brochure**
- Si compone di indicazioni dietetiche generali, implementazione esercizio fisico ed eventuale supporto psicologico.



AcCliMaT -Agopuntura

- Lo schema terapeutico prevede l'uso di tre agopunti comuni, associati agli agopunti corrispondenti alla sindrome prevalente scelta tra sei sindromi del protocollo.
- Setting :Il trattamento di Agopuntura è stato effettuato presso l'ambulatorio di Agopuntura più vicino al centro di riferimento del paziente arruolato. Per 5 centri l'ambulatorio era in ambiente ospedaliero, per il centro coordinatore era in un servizio di territorio.
- N° sedute di agopuntura previste : 10 sedute della durata di 20 minuti ciascuna
- Il numero e la cadenza settimanale delle sedute sono state individuate in base agli studi in letteratura ed alla esperienza clinica dei ricercatori / autori del protocollo, secondo cui gli effetti della agopuntura sulla sindrome climaterica si riscontrano mediamente dopo 5 sedute e il risultato più significativo si ottiene dopo un totale di 10 sedute



AcCliMaT - **Agopuntura**

- Gli agopuntori (5 unità) impegnati nel protocollo sono in parte personale assunto presso le strutture coinvolte e in parte personale con finanziamento dedicato dal progetto Acclimat.
- Tutti gli agopuntori hanno un diploma quadriennale di agopuntura e hanno frequentato scuole di agopuntura aderenti alla FISA (Federazione Italiana Scuole Di Agopuntura).
- Tutti gli agopuntori posseggono una lunga esperienza di lavoro, di almeno 20 /25 anni di attività.



Punti comuni a tutte le donne

SP 6, LI 11, CV 4

	Sindrome prevalente	Agopunti
1	Vuoto Yin di rene	LU 7, KI 6, KI 3, KI 10, HT 6, KI 7
2	Deficit di Yin e Yang di rene	KI 3, LU 7, KI 6, HT 6, BL 52, KI 7, ST 36, CV 6, GV 20, BL 23
3	Deficit di Yin di rene e fegato con fuga di Yang del fegato	LR 3, LI 4, GB 20, KI 6, PC 7, LI 11, LU 7, LR 2, ST 37
4	Disarmonia tra cuore e rene	KI 6, LU 7, CV 14, KI 2, PC 6, KI 3, KI 13, HT 6, KI 7, HT 8, PC 7, CV 15, GV 24, ST 37
5	Stasi di flegma/qi	CV 17, PC 6, SP 9, SP 10, ST 40, LI 11, LU 7, KI 6, CV 6, CV 10, TE 6, ST 28
6	Stasi di sangue	SP 4, PC 6, KI 14, SP 10, BL 17, CV 4, CV 6, LR 3, PC 7

Il protocollo deriva da una
consensus tra professionisti
agopuntori

Grazia Lesi, Cristina Colombi, Bernadette
Ligabue, Benedetta Benedetti,

Testo di base: Ostetricia E Ginecologia In Medicina Cinese Maciocia G.

NOMENCLATURA WHO DEI MERIDIANI DI AGOPUNTURA

SIGLA	Nome in Inglese	Nome in uso in Italia
KI	KIDNEY	RENE
BL	BLADDER	VESCICA
HT	HEART	CUORE
SI	SMALL INTESTIN	INTESTINO TENUE
L	LUNG	POLMONE
LI	LARGE INTESTIN	GROSSO INTESTINO
PC	PERICARDIUM	MAESTRO DI CUORE
TE	TRIPLE EATER	TRIPLICE RISCALDATORE
LR	LIVER	FEGATO
GB	GALL BLADDER	VESCICA BILIARE
SP	SPLEEN	MILZA-PANCREAS
ST	STOMACH	STOMACO
GV	GOVERNOR VESSEL	VOSO-GOVERNATORE
CV	CONCEPTION VESSEL	VASO-CONCEZIONE

AcCLIMaT-Milestones

- **Approvazione Comitato Etico Centro Coordinatore:** 09 Maggio 2009
- **Emendamento al Protocollo:** 22 Marzo 2010
- **Inizio Arruolamento :** 08 Marzo 2010
- **Fine Arruolamento :** 30 Novembre 2013
- **Ultima Visita Ultimo Paziente:** 28 Luglio 2014



AcCLIMaT-Centri Partecipanti

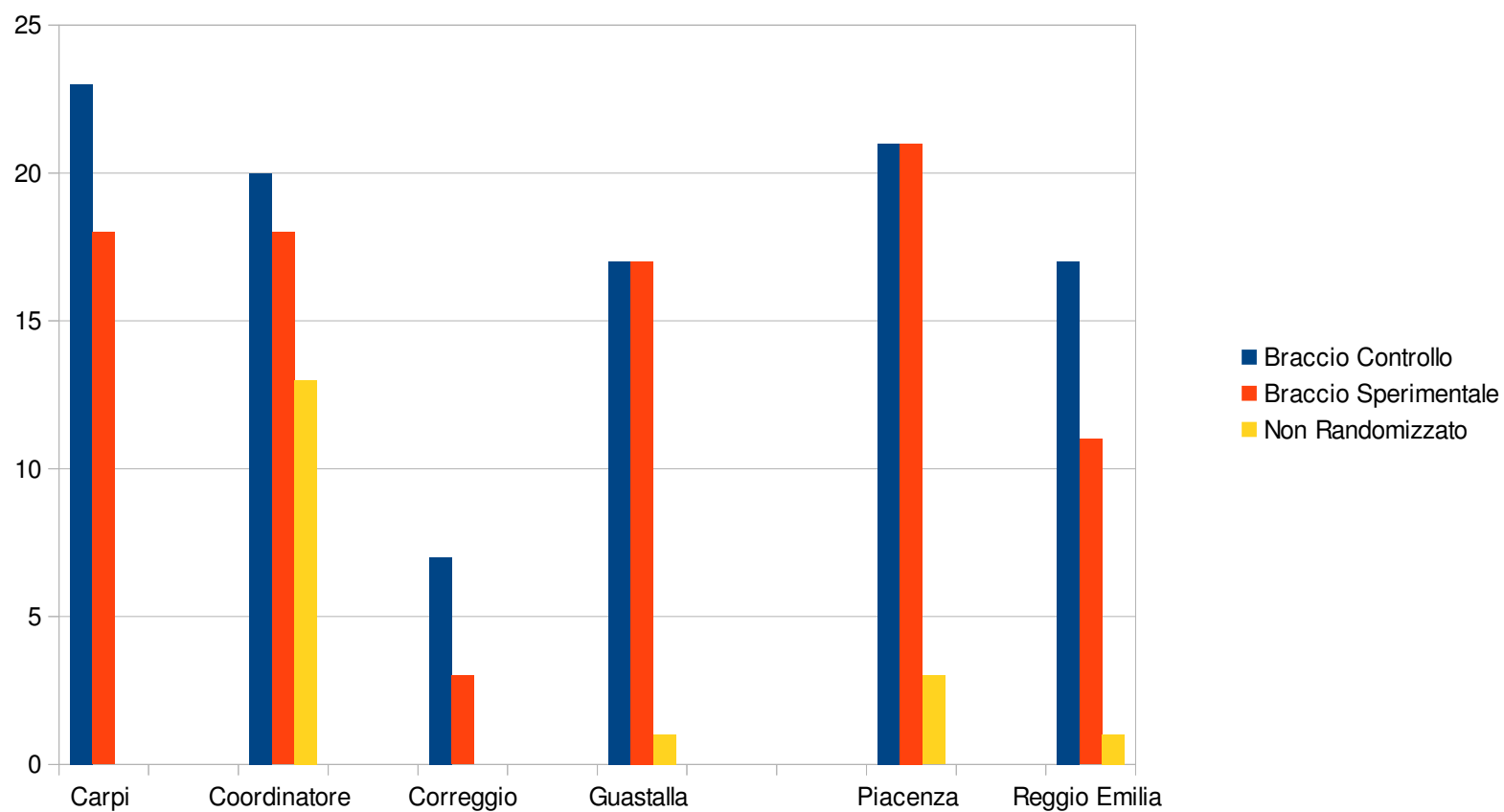
- ❑ Centro Coordinatore di Bologna: Dipartimento cure primarie dir Mara Morini - UOC Consultori AUSL di Bologna dir C.Veronesi
 - ❑ UOC Tutela Salute Donna Clede Maria Garavini past dir al momento del lancio
 - ❑ Resp. di progetto, ginecologa, agopuntore: G. Lesi (UOC Consultori)
- Oncologo di riferimento, G. Frezza dir. Dipartimento Oncologico
- ❑ Referente per aspetti statistico epidemiologici: Paolo Pandolfi dir. Servizio Epidemiologia Statistica.
 - ❑ Data manager e oncologa C. Petrucci, Servizio Epidemiologia Statistica
 - ❑ Statistica: M. Musti Servizio Epidemiologia Statistica
 - ❑ Web manager F.Tasselli Servizio Epidemiologia Statistica
 - ❑ Data entry Giovanna Gualandi - Centro screening coord. M.Manfredi
 - ❑ Agopuntore a supporto, C. Colombi - Medico di Base
 - ❑ Supporto epidemiologico e Statistico A. Gramenzi - Dipartimento di Medicina clinica Università di Bologna
 - ❑ Gruppo di autoaiuto donne operate al seno: S.Segala UOC Consultori

- ❑ Centri partecipanti :
- ❑ 1.Unità di ricerca UO Medicina Oncologica Carpi Resp. Dr. F. Artioli, AUSL di Modena Resp. della Ricerca: Dr. F. Artioli, Dr.ssa B. Benedetti, Medico agopuntore; data Manager: Giorgia Razzini
- ❑ 2.Unità di ricerca UO Medicina Oncologica Osp. S. Maria Nuova Dir. Dr. C. Boni, Reggio Emilia Resp. della Ricerca: E. Rondini, Data Manager: Giovanna Stridi
- ❑ 3.Unità di ricerca Dip. Anestesia, Rianimazione, AUSL di Piacenza -Tp del dolore e Comparto Operatorio, Dir. Dr. C. Tagliaferro Resp. della Ricerca: A. Botti,
- ❑ 4.Unità di ricerca DHO Guastalla, AUSL di Reggio Emilia Resp. della Ricerca: Dr.ssa L. Scaltriti; Data Manager: dr.ssa Erika Gervasi
- ❑ 5.Unità di ricerca DHO Correggio, AUSL di Reggio Emilia Resp. della Ricerca: dr.ssa M.B. Ligabue ; dr.ssa Giovanna Gandini

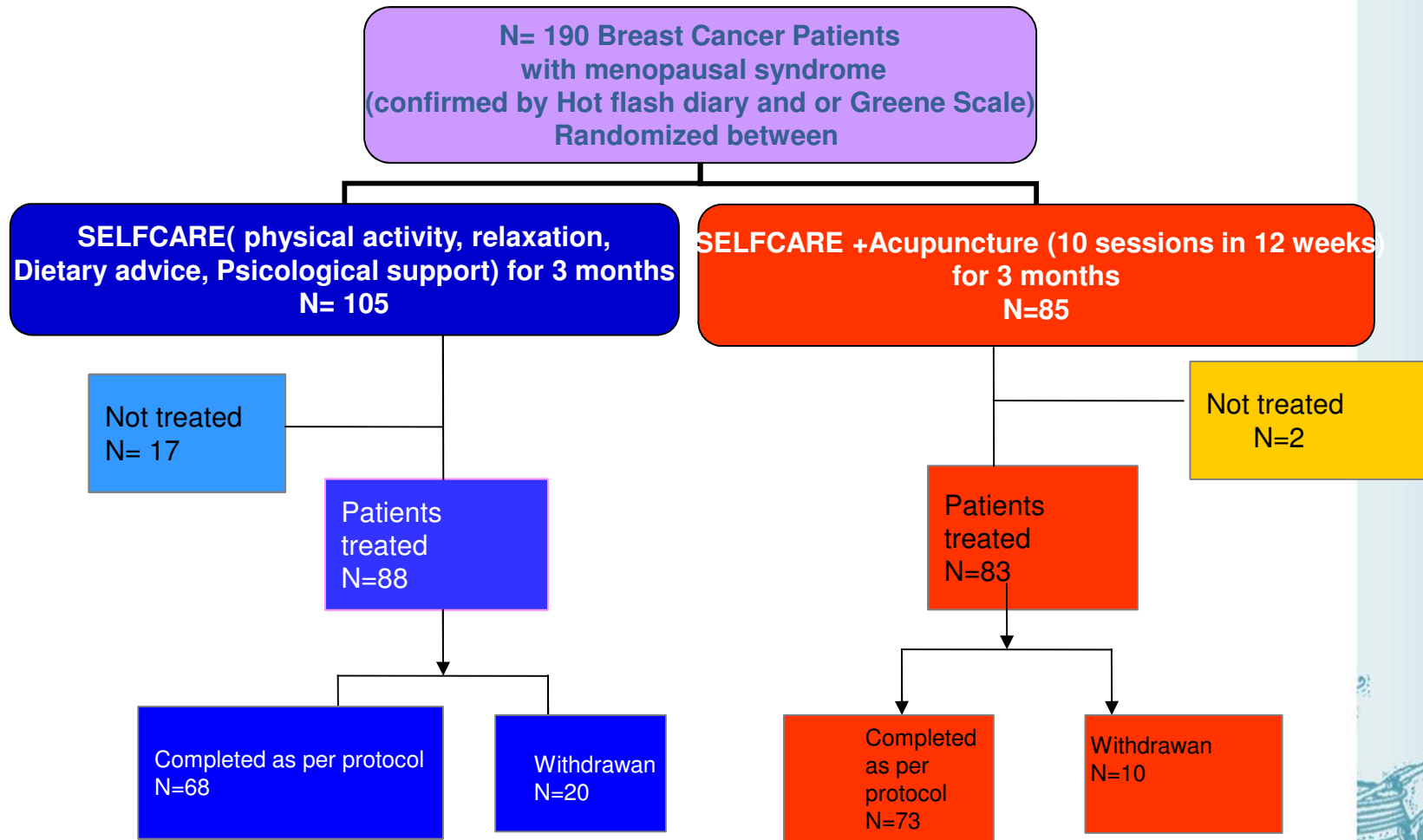
*Supervisione scientifica a cura di Francesco Cardini ORMnC
Regione Emilia Romagna*



ACCLIMAT ARRUOLAMENTO



ACCLIMAT-FLOW-CHART



Caratteristiche del campione

	SELCARE n=105 media ± sd	SELCARE+AGOPUNTURA n= 85 media ± sd
Caratteristiche demografiche		
Età	49.03±6.35	49.24 ± 5.48
Età del menarca	12.51±1.42	12.56 ± 1.28
Età menopausa	46.29±5.83	46.74 ± 5.95
Numero di gravidanze	1.51 ± 1.42	1.47 ± 1.27
Numero di aborti	0.47 ± 0.75	0.44 ± 0.78
Numero di figli	1.21 ± 0.86	1.18 ± 0.89
Titolo di studio	SELCARE n (%)	SELCARE+AGOPUNTURA n (%)
Lic. elementare	6 (3.16)	4 (3.81)
Lic. media	52 (27.37)	30 (28.57)
Diploma di scuola superiore	104(54.74)	56 (53.33)
Diploma di laurea	24 (12.63)	12 (11.43)
Altro	4 (2.11)	3 (2.86)
Nazionalità		
Europea	186 (98.9)	104 (99.0)
Asiatica	2 (1.1)	1 (1.0)
Occupazione		
Lavoro dipendente	134(70.90)	74 (71.15)
Libero professionista	16 (8.47)	7 (6.73)
Studentessa		
Casalinga	24 (12.70)	16 (15.38)
Disoccupata	7 (3.70)	4 (3.85)
Altro	8 (4.23)	3 (2.88)
Comorbidità		
Diabete	4 (2.11)	3 (2.86)
Cardiopatie	1 (0.53)	0 (0.0)
Epilessia	1 (0.53)	1 (0.95)
Distiroidismi	28 (14.74)	19 (18.11)
Autoimmuni	2 (1.05)	1 (0.95)
Reumatologiche	4 (2.11)	3 (2.86)
Altro	47(24.74)	29 (27.62)
Tot con malattie	62(32.63)	39(37.14)
Uso contraccettivi orali	112(58.95)	62 (59.05)
Trattamento con ormonoterapia		
LHRH SI	56 (53.33)	40 (47.06)
LHRH NO	38 (36.19)	36 (42.35)
Nessun trattamento	11 (10.48)	9 (10.59)
Sindrome Climaterica	SELCARE media ± sd	SELCARE+AGOPUNTURA media ± sd
Hot Flash Score	27.31±17.06	32.27±25.31
Punteggio di Greene	20.65±10.05	19.56±8.71
QoL Vasomotorio	6.32±1.34	6.52±1.44
QoL Psicosociale	4.30±1.77	4.15±1.75
QoL Fisico	3.98±1.46	3.96±1.34
QoL Sessuale	4.13±2.26	4.06±2.24

Nessuna differenza statisticamente significativa tra i due bracci di trattamento

- Si tratta di donne attive che lavorano e hanno famiglia e spesso figli ancora adolescenti
- Con età media attorno ai 49 anni
- Con un buon titolo di studio
- La comorbidità più frequente: distiroidismi
- Poco più della metà fa terapia con analoghi LH-RH
- Punteggi basali dei questionari: mediamente alti
- La sindrome climaterica indotta e non rappresenta un problema importante

