

## **1. Background**

In Italia nel 2016 si stima che siano oltre 427.000 i pazienti con pregressa diagnosi di CRC (53% maschi), al secondo posto tra tutti i tumori e pari al 14% di tutti i pazienti oncologici (AIOM \_AIRTUM - I numeri del cancro 2016).

Obesità, adipe viscerale e la correlata insulino-resistenza sono fattori di rischio riconosciuti per la neoplasia del colon e del retto (CRC), ma il loro impatto prognostico e predittivo non è chiaro così come non è chiaro l'impatto che un cambiamento nello stile di vita finalizzato a modificare questi fattori può avere nei pazienti con pregressa diagnosi di CRC. La maggior parte dei CRC insorge in soggetti oltre i 50 anni, con comorbidità come diabete mellito e malattia ischemica coronarica, le quali annoverano tra i loro fattori di rischio obesità, insulino-resistenza ed uno stile di vita sedentario. Questi ultimi a loro volta influenzano:

- il livello ed il metabolismo di numerosi ormoni (Insulinemia e livelli di estradiolo);
- fattori che regolano la proliferazione e la crescita cellulare (IGF-1) e proteine che regolano la bio-disponibilità ormonale a livello tissutale (sex hormone-binding globulin e IGF-binding proteins);
- la funzione immunitaria e l'infiammazione (IL-6, TNF- $\alpha$ , PCR)
- il tempo di transito intestinale.

Tali alterazioni inducono un micro-ambiente favorevole alla carcinogenesi e inibiscono l'apoptosi.

Evidenze recenti suggeriscono che l'obesità centrale e lo stile di vita Occidentale potrebbero essere associati ad un rischio più elevato di recidiva e mortalità cancro-correlata tra i pazienti CRC in stadio III operati e sottoposti a trattamento chemioterapico adiuvante (Sinicropo FA et al. Cancer 2013; Meyerhardt JA et al. JAMA 2007).

Tali individui presentano, oltre al rischio di recidiva della loro neoplasia, un rischio aumentato di seconde neoplasie e di malattie croniche (malattie cardiovascolari, diabete, osteoporosi).

Lo studio randomizzato INTO089 di chemioterapia adiuvante, in pazienti con CRC in stadio II e III, ha evidenziato una riduzione della disease free survival, non statisticamente significativa, nei pazienti con BMI di 30 kg/m<sup>2</sup> rispetto ai pazienti normo-peso, con BMI 21-24.9 kg/m<sup>2</sup>. Mentre lo studio NSABP di chemioterapia adiuvante ha evidenziato un incremento statisticamente significativo di recidiva e di morte nei pazienti obesi (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) rispetto ai pazienti normo-peso. (Journal of Clinical Oncology 2012;30(4):406-412).

Per ciò che riguarda l'attività fisica, uno studio di coorte dal Cancer Prevention Study II Nutritional Cohort in 2293 uomini e donne con diagnosi di CRC non metastatico, si è evidenziato che un tempo maggiore di sedentarietà pre-diagnosi (<3 ore vs 6 ore al giorno) era associato ad un rischio di mortalità aumentato (RR 1.36,95% CI, 1.10-1.68) ed un tempo di sedentarietà maggiore post-diagnosi era correlato ad un aumento del rischio di morte per tutte le cause (RR 1.27,95% CI, 0.99-1.6) ma anche ad aumento della mortalità cancro-specifica (RR 1.62,95% CI, 1.07-2.44) (Campbell, JCO 2013). Due studi di coorte, in pazienti con diagnosi di CRC, ed uno studio osservazionale dal CALGB 89803, in pazienti in stadio III sottoposti a chemioterapia adiuvante, hanno inoltre suggerito che un'attività fisica moderata (>18 MET/ore a settimana) riduce il rischio di morte cancro-correlato e la mortalità globale; tale beneficio non appare significativamente modificato da sesso, BMI, numero di linfonodi positivi alla diagnosi, età, performance status, chemioterapia adiuvante o livello di attività fisica pre-diagnosi (Meyerhardt, ArchInternMed 2010; Meyerhardt, JCO 2006).

Numerosi studi hanno inoltre dimostrato che l'efficacia di un intervento nutrizionale viene notevolmente migliorata se gli operatori coinvolti nell'intervento, oltre a fornire le informazioni, utilizzano tecniche di counselling motivazionale e occasioni per mettere in pratica e condividere le conoscenze acquisite tramite ad esempio corsi di cucina seguiti da momenti di convivialità.

## **2. Ipotesi scientifica alla base del progetto**

L'ipotesi è che si possa realizzare, grazie alla collaborazione tra IOV di Padova e la sede locale della LILT un efficace intervento "pilota" di modifica degli stili di vita (strutturato secondo linee guida World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.- WCRF/AICR) al fine di migliorare i parametri antropometrici e metabolico-ormonali che rappresentano un fattore di rischio per pazienti con precedente diagnosi di CRC in stadio II o III.

Una volta dimostrata l'efficacia dell'intervento "pilota" questo, grazie alla collaborazione con alte sedi della LILT e altri servizi di oncologia del territorio, potrebbe essere facilmente riprodotto su scala regionale e/o nazionale.

## **3. Obiettivo primario**

- Dimostrare una riduzione del peso corporeo di almeno il 7% dopo 12 mesi in una percentuale superiore nel gruppo di pazienti con precedente diagnosi di neoplasia del colon e del retto in stadio II e III inseriti nel gruppo interventistico rispetto ai pazienti inseriti nel gruppo controllo.

### **3.1 Obiettivi secondari**

- misurare le differenze intra-paziente e tra i bracci dello studio nei valori di biomarkers antropometrici e tissutali dopo 12 mesi;
- verificare la % di pazienti del gruppo interventistico con miglioramento dell'aderenza alle raccomandazioni del WCRF/AICR (WCRF-Score) e della qualità di vita misurata attraverso i questionari EORTC (QLQ-C30 e CR29) dopo 12 mesi
- confrontare differenze tra i bracci di intervento nei valori di biomarkers antropometrici e di outcome in pazienti anziani (> 70 anni) e in pazienti adulti (< 70 anni).

## **Impatto di un intervento di educazione a corretti stili di vita, nei pazienti con precedente tumore del colon-retto, stadio II e III: studio prospettico randomizzato.**

- Verificare la sopravvivenza libera da progressione (DFS) a 2 e 5 anni nei due gruppi, definita come l'intervallo tra la diagnosi e la data di recidiva (o ultimo follow up) e median DFS;
- Verificare la sopravvivenza globale (OS) e OS cancro-specifica a 2 e 5 anni nei due gruppi, misurata come l'intervallo tra la diagnosi e la data di decesso per qualsiasi causa (o ultimo follow up) e median OS;

### **4. Materiali e metodi**

Lo studio interventistico non invasivo, prospettico, controllato randomizzato, ha lo scopo di valutare l'impatto di un programma di modifica degli stili di vita, in una popolazione di pazienti in sovrappeso o obesi con precedente diagnosi di CRC in stadio II o III avviati al solo follow up o dopo terapia adiuvante.

I pazienti saranno randomizzati in:

- **Gruppo interventistico (GI).** I pazienti in questo gruppo saranno sottoposti ad "intervento attivo" che prevedrà un approccio nutrizionale personalizzato, programmazione dell'attività fisica e metodiche validate di counselling motivazionale. Nello specifico, i soggetti randomizzati in tale gruppo, verranno inseriti in un programma finalizzato alla modifica dello stile di vita in accordo con le raccomandazioni WCRF/AICR, secondo un approccio già sperimentato con successo presso lo IOV in altre categorie di pazienti (Nucci D. et al AICR Conference 2016).

L'intervento nutrizionale prevedrà una prima valutazione multidisciplinare (medico nutrizionista, dietista e psicologo). L'obiettivo sarà una valutazione antropometrica e del reale fabbisogno calorico necessario al fine di ottenere un calo del peso corporeo di almeno il 7%. Istruzioni scritte verranno fornite su come sostituire carne, uova e prodotti caseari con un maggior consumo di proteine vegetali (soprattutto legumi) e pesce. Inoltre sarà suggerito di diminuire l'assunzione di carboidrati ad alto indice glicemico (es. farine raffinate di grano tenero 0 e 00 e riso bianco) sostituendoli con cereali integrali e di diminuire l'utilizzo di grassi saturi privilegiando l'olio extravergine di oliva come fonte di grassi. Al fine di fare acquistare le competenze necessarie all'applicazione di tali istruzioni, i soggetti nel GI saranno coinvolti attivamente nello svolgimento di corsi di cucina che prevedranno al termine degli stessi un momento conviviale (pranzi comuni). Il programma di attività fisica sarà personalizzato a seconda delle abilità individuali e sarà dettato anche dai risultati basali del singolo paziente. Tale programma prevedrà principalmente delle camminate veloci e percorsi strutturati (Nordik walking) in linea con le attuali raccomandazioni WCRF/AICR che indicano come protettivo, un esercizio fisico moderato di almeno 30-60 minuti giornalieri. Tecniche di counselling motivazionale saranno utilizzate da personale specificamente formato al fine di sostenere e rinforzare l'impegno dei pazienti a modificare il proprio stile di vita.

- **Gruppo di controllo,** pazienti ai quali vengono fornite indicazioni generali da seguire sugli aspetti dietetici e di attività fisica. Ai soggetti randomizzati in tale gruppo verrà effettuata una visita dal medico nutrizionista che fornirà una brochure che racchiude le 10 raccomandazioni del WCRF/AICR 2007 per la prevenzione dei tumori.

Per i pazienti del GI è prevista una visita al mese nei primi 6 mesi dall'arruolamento, ogni 2 mesi nei successivi. La durata dell'intervento sarà di 12 mesi. Per tutti i pazienti, al momento dell'arruolamento e dopo 12 mesi, verranno eseguite tutte le misurazioni di seguito dettagliate. Il follow-up oncologico sarà eseguito durante il periodo dello studio e negli anni successivi secondo linee guida nazionali AIOM.

#### **Durata attesa dello studio.**

La durata dello studio sarà di 24 mesi (10 mesi per il completamento dell'arruolamento dei pazienti e ottenimento dei parametri basali, 12 mesi per l'intervento e per la ripetizione delle misurazioni e 2 mesi per l'analisi e successiva pubblicazione dei dati).

#### **Numero di soggetti**

Verranno arruolati 228 pazienti (per raggiungere una numerosità minima per gruppo pari a 95 soggetti) che avranno fornito il consenso a partecipare allo studio e che dovranno rientrare nei criteri di inclusione. I pazienti saranno quindi randomizzati nei due gruppi dello studio (GI e GC).

**Criteri di inclusione:** età superiore ai 18 anni, diagnosi di tumore del colon o retto, confermata istologicamente; chirurgia radicale per neoplasia del colon o retto in stadio II e III, con o senza successiva chemioterapia adiuvante; BMI ( $\geq 25$ ); disponibilità all'ottenimento dei campioni biologici a scopo di ricerca; capacità dell'individuo di poter svolgere l'attività fisica prevista; consenso scritto.

**Criteri di esclusione:** Diabete mellito insulino-dipendente noto; diagnosi di qualsiasi altro tipo di tumore nei 12 mesi precedenti; BMI ( $< 25$ ).

## **PROCEDURE DELLO STUDIO**

### **Questionari sullo stile di vita**

## **Impatto di un intervento di educazione a corretti stili di vita, nei pazienti con precedente tumore del colon-retto, stadio II e III: studio prospettico randomizzato.**

A ciascun paziente arruolato nello studio sarà fornito un questionario sulle abitudini alimentari e l'attività fisica eseguita autosomministrato (Romaguera D. et al 2012). In tale questionario verranno anche registrati i valori antropometrici di peso, altezza (per il calcolo dell'indice di massa corporea [BMI]), circonferenza addominale, composizione corporea per la determinazione di massa magra e massa grassa mediante bio-impedenziometria. Il questionario sarà consegnato dal medico Oncologo al momento dell'arruolamento nel GC e nel GI. Lo stesso questionario verrà nuovamente somministrato dopo 12 mesi dall'arruolamento in entrambi i gruppi.

### **Questionari di qualità di vita**

A ciascun paziente arruolato nello studio saranno forniti due questionari di qualità di vita, uno più generico per i pazienti con neoplasia e l'altro specifico per i pazienti con neoplasia del colon-retto, portatori o meno di stomia (EORTC QLQ-C30 e QLQ-CR29). I questionari saranno consegnati dal medico Oncologo al momento dell'arruolamento nel GC e nel GI. Gli stessi questionari verranno nuovamente somministrati dopo 12 mesi dall'arruolamento in entrambi i gruppi.

### **Prelievi ematochimici**

I prelievi ematochimici saranno effettuati all'inizio e al termine dello studio. Sui campioni sierici di ogni paziente saranno misurati i seguenti parametri:

- Insulina, glucagone, C-peptide, leptina, adiponectina, IGF-1, IGFBP 1 e 3, misurati con tecnologia LuminexXmap Technology, colesterolo totale, HDL e trigliceridi; la glicemia, misurata tramite un glucometro;
- l'indice HOMA (quantificazione della sensibilità dei tessuti all'azione dell'insulina) verrà calcolato secondo la formula  $[(\text{glicemia} \times \text{insulinemia})/22.5]$  (dove la glicemia è espressa in mmol/L e l'insulina in mU/L).

Saranno inoltre eseguiti i normali prelievi ematochimici (emocromo, funzionalità epatica e renale, CEA) previsti dal normale follow-up oncologico.

### **Esami endoscopici**

Una rettoscopia di controllo ed un prelievo biptico saranno eseguiti al basale e a 12 mesi presso il Servizio di Endoscopia dello IOV. Durante la rettoscopia saranno quantificati secondo modalità già pubblicata gli Aberrant Crypt Foci (ACF) del retto, riconosciuti biomarkers di rischio per l'insorgenza di cancro del colon e sui campioni biptici del colon-retto di ogni paziente sarà eseguita la quantificazione del signaling dell'insulina e del recettore di IGF-1 con metodica Luminex Xmap Technology;

### **Microbiota intestinale**

Sulcampioni di feci (uno ottenuto al momento dell'arruolamento e uno dopo 12 mesi) verrà eseguita la valutazione della composizione del microbiota colico mediante Sequenziatore genomico 454 FLX Piattaforma Titanium. I campioni biptici raccolti per finalità di ricerca ed i campioni sierici conservati in azoto verranno, come di routine, gestiti da personale della Banca Biologica della Clinica Chirurgica I° di Padova a cui fa riferimento lo IOV, che provvederà alla loro conservazione in maniera del tutto anonima. Tali campioni verranno poi analizzati per le finalità di ricerca previste da questo progetto.

## **5. Analisi statistica**

### **5.1 Dimensione campionaria**

Considerando che una perdita di peso di almeno il 7% ha una valenza clinicamente significativa, ipotizziamo che una percentuale del 30% di pazienti possa raggiungere una perdita di peso clinicamente rilevante nel gruppo interventistico e una percentuale del 15% dei pazienti nel gruppo controllo in 24 mesi. Al fine di identificare una differenza a favore del gruppo trattamento, con una potenza dell'80% e un errore del I tipo del 5%, con un test ad una coda, si stima una numerosità minima pari a 95 soggetti per gruppo. Per raggiungere il numero minimo di pazienti da arruolare, abbiamo stimato che sia necessario un pool di 340 pazienti da contattare per avere la numerosità minima per ogni gruppo.

### **5.2 Popolazione in studio**

Pazienti con adenocarcinoma del colon che rientrano nei criteri di inclusione e di esclusione.

### **5.3 Metodi statistici**

I dati numerici continui saranno espressi come media e deviazione standard oppure mediana ed intervallo interquartile. Le variabili categoriali verranno confrontate tra i due gruppi con il test del Chi Quadrato o il test di Fisher. Le variabili continue verranno confrontate tra i due gruppi con il test t Student o il test di Mann Whitney. Se opportuno, verrà analizzato l'effetto dell'intervento sulla proporzione di pazienti clinicamente dimagriti stimando un modello di regressione logistica, aggiustando per l'effetto di eventuali fattori confondenti. Un p-value <0.05 sarà considerato statisticamente significativo