

LILT – BANDO DI RICERCA SANITARIA 2016

PROGETTO DI RICERCA

Aderenza e impatto del counseling nutrizionale in termini di riabilitazione psico-fisica, alterazioni metaboliche e stato infiammatorio in donne sottoposte a trattamento neoadiuvante o adiuvante per tumore della mammella

Background.

Il carcinoma mammario rappresenta ad oggi la neoplasia più frequentemente diagnostica e la prima causa di morte per tumore nel sesso femminile. I trattamenti ai quali sono sottoposte le donne affette da tumore della mammella nei diversi stadi di malattia possono alterare il fisiologico metabolismo e possano altrettanto determinare, nella maggior parte dei casi, un incremento del peso corporeo.¹

Le pazienti con neoplasia della mammella in sovrappeso (Body Mass Index, BMI, compreso tra 25.0 e 29.9 kg/m²) o obese (BMI superiore a 30 kg/m²) e/o con un aumento ponderale durante le terapie oncologiche hanno un rischio incrementato di recidiva rispetto a quelle normopeso (BMI compreso tra 18.5 e 24.9 kg/m²) o che mantengono un peso stabile durante il trattamento.²⁻⁵

I dati scientifici più recenti in merito a tale aspetto, indicano coerentemente che l'obesità è associata ad un aumento del rischio relativo di recidiva di tumore della mammella del 35-40% ed a una minore sopravvivenza globale.⁶ In tale ambito, una meta-analisi per dati individuali condotta dal *Early Breast Cancer Trialists's Collaborative Group*, che ha analizzato 80000 pazienti incluse in 70 studi clinici, chiaramente evidenzia come il tasso di mortalità a 10 anni sia significativamente superiore di un 5% assoluto nelle donne obese, rispetto alle loro donne con BMI di 20-24.9 kg/m² ($2p < 0.00001$), con un trend quantitativo che aumenta all'aumentare del BMI.⁷

Inoltre, l'obesità e il sovrappeso rappresentano un fattore indipendente di rischio per lo sviluppo di tossicità cardiaca in pazienti trattate con chemioterapia contenente antracicline e con l'anticorpo monoclonale trastuzumab, farmaci ampiamente e routinariamente utilizzati nella pratica clinica per il trattamento delle neoplasie della mammella. Tale associazione determina un aumento del rischio di insufficienza cardiaca del 7% per ogni incremento di BMI pari a 1 kg/m².⁸

Pertanto, l'obesità risultata essere *'per se'* un fattore prognostico indipendente negativo nelle donne con diagnosi di neoplasia mammaria operata, con particolare riferimento per le pazienti con neoplasia ormono-sensibile suscettibili di trattamento ormonale.^{5,9}

Inoltre, uno studio prospettico che ha preso in esame 5204 pazienti affette da tumore della mammella indica come ad un aumento di BMI pari a 0.5-2.0 kg/m² si associ un rischio significativamente aumentato di recidive di 1.4 volte, mentre con un aumento pari e/o superiore a 2.0 kg/m² il rischio cresca a 1.53 volte; in entrambi i gruppi stratificati per BMI, si è comunque registrato un aumento del rischio di morte per tutte le cause rispetto a coloro che hanno mantenuto un peso stabile.¹⁰ L'effetto prognostico sfavorevole dell'incremento ponderale in corso di trattamento antineoplastico è stato recentemente confermato da uno studio retrospettivo italiano condotto su 520 donne con diagnosi precoce di tumore alla mammella: una paziente su due che guadagna almeno 6 kg al termine della terapia va incontro ad una recidiva, a prescindere dalle condizioni iniziali.⁴

Ipotesi scientifica alla base del progetto.

Considerando l'impatto prognostico dello stato nutrizionale per le pazienti affette da tumore della mammella in stadio iniziale, pertanto potenzialmente guarite ma comunque a rischio di recidiva, e la necessità da parte delle pazienti stesse di ricevere informazioni riguardo la nutrizione, come emerso in numerosi studi^{11,12}, il presente progetto si propone non solo di rispondere alla richiesta di informazioni relative all'alimentazione ma anche di valutare l'aderenza delle pazienti alle indicazioni fornite. Considerando che in letteratura la maggior parte delle evidenze deriva da studi retrospettivi, dove non era previsto un counseling nutrizionale e neppure un monitoraggio dei parametri nutrizionali, l'aspetto innovativo di questo studio consiste nella presa in carico globale delle pazienti, in tutti gli aspetti correlati alla nutrizione. Infatti, le problematiche nutrizionali si ripercuotono sulla riabilitazione fisica e psicologica e sullo stato di salute delle pazienti, in particolare vi sono ad oggi pochi dati disponibili sulla correlazione tra le modificazioni del peso corporeo e lo stato infiammatorio o sindrome metabolica, che risultano essere un fattore prognostico negativo in donne con tumore della mammella.

Obiettivi.

In considerazione dell'importanza dello stato di nutrizione nella prevenzione della recidiva e nel miglioramento dell'outcome nelle donne con neoplasia della mammella in stadio iniziale, questo studio prospettico osservazionale si propone di valutare l'impatto del counseling nutrizionale nelle pazienti in stato pre e post-menopausale sottoposte a trattamento neoadiuvante e adiuvante, di tipo sia ormonale che chemioterapico. Il counseling nutrizionale sarà finalizzato alla perdita di peso per le pazienti obese o sovrappeso, e al mantenimento del peso per quelle normopeso.

Lo studio prevederà pertanto di valutare:

- l'aderenza al counseling nutrizionale, basato sulle raccomandazioni nutrizionali vigenti;
- la correlazione tra l'aderenza al counseling nutrizionale, il peso corporeo, e la composizione corporea;
- la correlazione tra peso/composizione corporea e i livelli ematici di insulina, Proteina-C-Reattiva (PCR) e la presenza di sindrome metabolica;
- la correlazione tra l'aderenza al counseling nutrizionale e la variazione dei parametri biochimici;
- la correlazione tra peso/composizione corporea e la qualità di vita (QoL) con particolare attenzione alla presenza di depressione e ansia.

Materiali e Metodi

Lo studio verrà proposto a tutte le pazienti con diagnosi di neoplasia della mammella in stadio iniziale, candidate a trattamento neoadiuvante o adiuvante, afferenti l'U.O.C di Oncologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, che rispetteranno i seguenti criteri di inclusione:

1. Età ≥ 18 anni al momento della diagnosi;
2. Sesso femminile;
3. Diagnosi di tumore della mammella in stadio iniziale, candidate a trattamento neoadiuvante o adiuvante, di tipo sia ormonale che chemioterapico;
4. Assenza di altre malattie neoplastiche;
5. Performance status secondo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) pari a 0 o 1;
6. Comorbidità: Assenza di diabete mellito insulino-dipendente; nessuna storia clinica di gravi patologie cardiovascolari o problemi articolari, che precludono l'attività fisica moderata; assenza di problemi di malassorbimento, incluse le malattie infiammatorie croniche intestinali, che precludono l'aderenza alla terapia dietetica proposta; assenza di disturbi psichiatrici.

Lo studio prevederà una iniziale valutazione dello stato di nutrizione, attraverso:

- Anamnesi generale e alimentare, attuata utilizzando il metodo retrospettivo del 'Recall delle 24 ore', considerato dal *National Cancer Institute* lo strumento standard per l'identificazione dell'introito alimentare in oncologia, e le 'Tabelle di composizione degli alimenti' proposte dall'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione per la traduzione in principi nutritivi;
- Misure antropometriche di peso, statura, BMI e composizione corporea, utilizzando le circonferenze di vita e fianchi, misurate secondo protocollo standard, e la bioimpedenziometria.

Sempre al momento della valutazione iniziale, verrà inoltre determinata la pressione arteriosa, l'analisi degli indici ematochimici di glucosio, trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL e di insulina e PCR; la qualità della vita verrà valutata mediante il questionario validato dalla letteratura (EORTC QLQ-C30) con particolare attenzione alla presenza di depressione e ansia. I parametri biochimici e l'indice di qualità della vita saranno valutati al basale e dopo 6, 12, 18, 24 mesi, mentre le misure antropometriche saranno valutate mensilmente.

Ad ogni accesso presso l'ambulatorio nutrizionale (opzione indicata dallo specialista oncologo nel contesto della prima visita), verrà fornito un counseling nutrizionale personalizzato, ovvero l'attività relazionale svolta tra dietista e paziente, finalizzata all'ottimizzazione dell'introito calorico, sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo, attraverso strategie dietetico-comportamentali mirate al miglioramento ed alla risoluzione della sintomatologia presente, basato sulle principali Linee Guida nazionali ed internazionali per pazienti con diagnosi di tumore della mammella. L'intervento dietetico dovrà inoltre soddisfare i bisogni nutrizionali secondo i Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana, finalizzato alla perdita di peso se le donne presentano un BMI superiore a 25.0 kg/m^2 , e al mantenimento del peso se il BMI è compreso tra 18.5 e 24.9 kg/m^2 , e alla compensazione degli eventuali parametri metabolici alterati, in particolar modo quelli associati alla presenza di sindrome metabolica.

Il monitoraggio nutrizionale mensile aiuterà la paziente ad essere coinvolta nel processo di modificazione delle abitudini alimentari, diventando protagonista delle scelte di cambiamento, non

limitandosi ad eseguire prescrizioni imposte. Il progetto sarà sottoposto a valutazione da parte del Comitato Etico locale.

Modalità di misurazione dei risultati.

La raccolta delle informazioni derivate dalle schede raccolta dati per singolo paziente, opportunamente anonimizzata, sarà effettuata mediante uno specifico database formato Excel. Le schede di raccolta dati conterranno informazioni che corrispondono a dati clinici raccolti nell'ambito della normale pratica clinica e relativi alle misure antropometriche, misurate secondo protocollo standard e alle abitudini alimentari, valutate mediante 'Recall delle 24 ore' e le 'Tabelle di composizione degli alimenti'. Tali informazioni verranno valutate mensilmente. I parametri biochimici verranno invece analizzati ogni 6 mesi.

In maniera schematica si elencano di seguito i dati che saranno oggetto di raccolta e di analisi:

- dati anagrafici e anamnestici;
- dati clinici relativi alla diagnosi e ai trattamenti effettuati;
- indici biochimici;
- misure antropometriche;
- dati relativi alle abitudini alimentari.

L'aderenza al counseling nutrizionale verrà valutata attraverso l'utilizzo del questionario 'Med Diet Score', validato dalla letteratura. Il punteggio ottenuto mediante il questionario verrà correlato con la variazione delle caratteristiche antropometriche e biochimiche. La variazione del peso corporeo sarà misurata come percentuale di calo ponderale rispetto al valore basale.

Analisi statistica.

Considerando il disegno prospettico e osservazionale, non essendo disponibili i dati in merito alle ipotesi su cui il progetto è costruito, la dimensione del campione è valutata ipotizzando la massima variabilità possibile. Pertanto, saranno necessari 320 pazienti per valutare una percentuale di outcome con un Errore Standard massimo del 3% (livello di precisione 5%), relativo ad un'aderenza al counseling nutrizionale proposto del 50% (ipotesi di massima variabilità). Le percentuali di aderenza verranno riportate con intervallo di confidenza del 95%. Sarà utilizzata statistica di tipo descrittivo. La associazione tra l'aderenza al counseling nutrizionale, peso corporeo e composizione corporea; tra peso/composizione corporea e i livelli ematici di insulina, PCR e la presenza di sindrome metabolica; tra l'aderenza al counseling nutrizionale e la variazione dei parametri biochimici tra la correlazione tra peso/composizione corporea e la qualità della vita con particolare attenzione alla presenza di depressione, verranno valutate mediante il test del chi quadro. Verrà inoltre applicato un modello di regressione logistica per valutare eventuali predittori di maggiore aderenza al trattamento.

Documentazione bibliografica.

1. Jones LW, Demark-Wahnefried W. Diet, exercise, and complementary therapies after primary treatment for cancer. *Lancet Oncol*. 2006 Dec;7(12):1017-26
2. Chlebowski, R.T., Aiello, E. and McTiernan, A. (2002) Weight Loss in Breast Cancer Patient Management. *J Clin Oncol*, 20, 1128-1143
3. Nelson, N.J. (2012) Studies on How Lifestyle Factors May Affect Breast Cancer Risk and Recurrence. *Journal of the National Cancer Institute*, 104, 574-576
4. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 1;23(7):1370-8
5. Fedele P, Orlando L, Schiavone P, Quaranta A, Lapolla AM, De Pasquale M, Ardizzone A, Bria E, Sperduti J, Calvani N, Marino A, Calio C, Mazzoni E, Cinieri S. BMI variation increases recurrence risk in women with early-stage breast cancer. *Future Oncol*. 2014 Dec;10(15):2459-68
6. Jiralerspong S, Goodwin P.J. Obesity and Breast Cancer Prognosis: Evidence, Challenges, and Opportunities. , published online ahead of print at *J Clin Oncol*, November 7, 2016
7. Hongchao Pan, Effect of obesity in premenopausal ER+ early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials. *J Clin Oncol*. 2014, suppl; abst 503
8. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, Yu AF, Ladoire S, Ghiringhelli F, Zeller M, Rochette L, Cottin Y, Vergely C. Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 10;34(26):3157-65
9. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KÁ, Hejris J, Jakobsen EH, Nielsen D, Stenbygaard LE, Tange UB, Cold S. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(1):25-31
10. Sparano JA, Wang M, Zhao F et al. Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer. *Cancer* 2012, 118: 5937-5946
11. Zebrack B. Information and service needs for young adult cancer patients. *Support Care Cancer* 2009;17:349-57
12. van Halteren HK. Cancer and the nutritional status. In: H van Halteren, Aminah Jatoi. *Nutrition and Cancer*, H. European Society for Medical Oncology; 2014