

Valutazione endocrino-metabolica in pazienti affette da carcinoma della mammella

Responsabile del progetto:

Dr. Luca Gianni
Direttore dipartimento di Oncologia Medica
IRCCS Ospedale San Raffaele,
Via Olgettina 60,
20132, Milano
telefono: 0226436529
email: gianni.luca@hsr.it

Indice

1. Introduzione e razionale	3
2. Obiettivi	4
3. Popolazione in studio	4
4. Metodologia: disegno dello Studio	4
4.1. Screening della popolazione candidata (oncologo)	4
4.2. Valutazione dei parametri basali (oncologo/endocrinologo)	5
4.3. Visita endocrinologica basale (tempo 1)	5
4.4. Follow-up (tempo 2)	5
4.5. Valutazioni aggiuntive (in base alla valutazione endocrinologica)	5
4.6. Counseling dietologico/ dietistico.	6
4.7. Counselling psicologico.	6
5. Analisi dei risultati	6
6. Aspetti etici e protezione dei dati.	6
6.1. Aspetti Etici	6
6.2. Protezione dei dati	7
6.3. Proprietà dei dati e politica di pubblicazione	7
7. Referenze	8

1. Introduzione e razionale

Il carcinoma della mammella rappresenta la forma neoplastica più comune nel sesso femminile, e la prima causa di morte nelle donne.

I progressi nella ricerca clinica hanno portato negli ultimi decenni a sviluppare trattamenti più efficaci con complessivo miglioramento della prognosi e riduzione del rischio di morte.

I benefici ottenuti dai trattamenti oncologici sono spesso associati a sequele iatrogeniche a breve, medio e lungo termine: la chemioterapia e l'ormonoterapia possono, in particolare, indurre menopausa farmacologica, alterazioni del profilo lipidico, modificazione del controllo glicemico e incremento ponderale.

Queste alterazioni, che concorrono a definire un profilo metabolico globale di insulino-resistenza e di attivazione di segnali proliferativi, possono svolgere ruolo prognostico sfavorevole indipendente. A scopo esemplificativo si segnala la metanalisi condotta nel 2012 da Niraula, a conferma della correlazione sfavorevole fra elevato valore di body-mass-index (BMI: indice di massa corporea) e prognosi nelle donne affette da carcinoma della mammella.

L'obesità, inoltre, sembra comportare una riduzione dell'efficacia del trattamento ormonale con inibitori dell'aromatasi (*Pfeiler 2011*) ed esistono sporadiche segnalazioni di ridotta attività dei trattamenti chemioterapici neoadiuvanti (*Litton 2008*).

Le pazienti in menopausa iatrogenica hanno un rischio aumentato di sviluppare precocemente osteoporosi, favorita da un ambiente di deprivazione estrogenica. Al riguardo è ben caratterizzato, in particolare, il ruolo degli inibitori dell'aromatasi, in grado di aumentare il rischio di sviluppare osteoporosi o di aggravarne una preesistente (*Amir 2011*).

In corso di trattamento con questa classe di farmaci il profilo lipidico risulta modificato a favore di una condizione di tipo dismetabolico con incremento del colesterolo e del colesterolo LDL che potrebbe contribuire all'aumentato rischio cardiovascolare segnalato (*Amir 2011*).

Il costo sociale di questi effetti legati al trattamento è particolarmente evidente in una patologia che, come il tumore della mammella, ha un'ampia proporzione di lungo sopravvivenenti.

Pertanto nella presa in carico della paziente affetta da carcinoma mammario secondo un processo olistico, il controllo endocrino-metabolico va a rappresentare un aspetto assai rilevante, specie quando, come in oncologia, i trattamenti della malattia di base si associano a prolungata sopravvivenza in presenza di significative ripercussioni sulla qualità di vita. Rappresenta quindi una componente essenziale nell'ambito di un programma complessivo che si prefigge obiettivi aggiuntivi in tema di supporto psicologico, sociale, motorio, attinenti la sessualità ed estetici.

Il presente progetto è rivolto prioritariamente alle donne affette da carcinoma della mammella in trattamento oncologico adiuvante o neoadiuvante, per le quali è atteso il maggior impatto sulla durata e sulla qualità della vita ed ha lo scopo di fornire una valutazione sistematica delle pazienti che hanno accesso alle cure oncologiche per tumore della mammella volta a rilevare e correggere alterazioni del metabolismo preesistenti e alla prevenzione dell'insorgenza di probabili complicanze. Fornisce inoltre strumenti per il controllo del peso corporeo e del benessere psicofisico il cui equilibrio può risultare alterato non solo per la presenza di una diagnosi di carcinoma della mammella, ma ulteriormente turbato dalle sequele del trattamento dedicato.

2. Obiettivi

- Studio e correzione degli effetti endocrino-metabolici e scheletrici indotti dai trattamenti oncologici in pazienti con carcinoma mammario
- Miglioramento del benessere psico-fisico delle pazienti
- Calo ponderale dove indicato
- Valutazione scientifica delle caratteristiche e dei risultati

3. Popolazione in studio

- Pazienti che lo richiedono e a giudizio clinico
- Pazienti in trattamento adiuvante/ neoadiuvante
- Età \geq 18 anni, donne.

4. Metodologia: disegno dello Studio

Il progetto si presenta come studio osservazionale, prospettico e monocentrico.

Si prevede di poter arruolare almeno 100 pazienti/ anno.

4.1 Screening della popolazione candidata (oncologo)

Valutazione dei criteri di eleggibilità:

- Pazienti affette da carcinoma della mammella in trattamento neoadiuvante o adiuvante in qualsiasi fase menopausale
- Età $>$ 18 anni.
- Consenzienti e disponibili a seguire le procedure indicate

4.2. Valutazione dei parametri basali (oncologo/endocrinologo)

Alla visita di screening, una volta soddisfatti i criteri di eleggibilità, verranno proposti i seguenti esami. Questi potranno essere eventualmente proposti dall'endocrinologo al tempo 1 qualora non ancora eseguiti.

- esami ematici generali: emocromo, elettroforesi proteica, creatinina
- assetto glucidico: glicemia, insulinemia, emoglobina glicata
- pannello lipidico: colesterolo totale, HDL, trigliceridi
- assetto ormonale: TSH-r, cortisolo
- metabolismo fosfo-calcico: PTH(paratormone plasmatico), calcio, fosforo, Vitamina D, osfatasi alcalina, calciuria 24 ore
- MOC-DEXA *per donna in pre-menopausa*: Z-score/BMD lombare/FN/FT
per ottenimento della massa ossea al basale
per donna in post-menopausa: T-score/BMD lombare/FN/FT
per decisione in merito a inizio di terapia anti-riassorbitiva (Coleman R, 2014)

4.3 Visita endocrinologica basale (tempo 1):

- Misure antropometriche: peso, altezza, indice di massa corporea (BMI), rapporto vita fianchi (waist/hip ratio).

In base ai valori ottenuti può scaturire indicazione alla consulenza dietologica.

calcolo dell'HOMA index (indice di insulino-resistenza),

- Valutazione dei parametri basali
- Calorimetria indiretta per studio del metabolismo basale (studio del dispendio energetico in condizioni di riposo)
- Eventuali indicazioni terapeutiche, se necessarie

4.4 Follow-up (tempo 2):

(ad 1 anno se pazienti pre-menopausa, a 2 anni se post-menopausa)

Rivalutazione delle indagini basali

4.5 Valutazioni aggiuntive (in base alla valutazione endocrinologica).

Monitoraggio dell'efficacia delle terapie prescritte:

calciuria (ipercalciuria idiopatica), PTH (iperparatiroidismo), 25OHD3 (ipovitaminosi D), TSH (distiroidismo) una volta all'anno dall'inizio della terapia.

4.6 Counseling dietologico/ dietistico.

(se indicato in seguito a valutazione endocrinologica):

- Vista basale: prescrizione di regime ipocalorico
- Visita/e di follow-up: in rapporto alle necessità

4.7 Counselling psicologico.

- Tutte le pazienti che lo richiedano.

5. Analisi dei risultati.

E' costituito un database dei parametri rilevati per le pazienti valutate al tempo 1 e 2.

Il tempo 1 fornirà le caratteristiche basali e le necessità di intervento farmacologico e dietistico (rilevazione dei fattori di rischio e loro correzione) per le quali verrà quantizzato il fabbisogno di "intervento terapeutico", inteso come qualsiasi provvedimento farmacologico e/o nutrizionale che, in assenza di tale valutazione, non sarebbe stato intrapreso.

Il tempo 2, invece, fornirà i risultati degli interventi proposti mediante la valutazione clinica, dei parametri di laboratorio e strumentali suddetti e dell'eventuale counseling psicologico, con valutazione del grado di soddisfazione attraverso un questionario.

Le idonee analisi statistiche verranno condotte per definire l'entità dell'impatto degli interventi farmacologici/dietetici importati nella popolazione generale in studio e nei sottogruppi di interesse (es. età, stato menopausale, tipo di terapia ormonale ecc).

6. Aspetti etici e protezione dei dati.

6.1 Aspetti Etici

Il progetto è stato scritto e verrà in seguito sottoposto ad approvazione del Comitato Etico competente come richiesto da:

1. ICH Harmonized Tripartite guidelines for good clinical Practice in 1995.
2. Direttiva 2001/20/EC per la applicazione delle Buone Pratiche Cliniche nella conduzione degli studi condotti nell'Unione Europea.

3. Dichiarazione di Helsinki, relativa alla ricerca medica sugli esseri umani (Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects, Helsinki 1964, amended Tokyo 1975, Venice 1983, Hong Kong 1989, 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996, and the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000, Note of Clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington 2002).

6.2 Protezione dei dati

I dati dei pazienti raccolti in un database dedicato saranno documentati in modo anonimo. Il paziente verrà identificato solo da un numero progressivo, dalle iniziali e dalla data di nascita.

6.3 Proprietà dei dati e politica di pubblicazione

A progetto concluso, il responsabile avrà il diritto di utilizzare i dati derivanti dai pazienti arruolati nella stessa a fini didattici, in comunicazioni in congressi e pubblicazioni scientifiche, previo consenso scritto del coordinatore dello studio.

Il coordinatore dello studio deve avere pieno accesso a tutti i dati dello studio ed ha la responsabilità piena e totale relativa:

1. alla stesura del/i manoscritto/i relativo/i ai dati raccolti nel presente studio;
2. alla rivista o ai congressi cui sottoporre il/i manoscritto/i;
3. alla decisione finale sul numero, ordine e nominativo dei coautori.

Come regola generale, verrà considerato coautore uno o più rappresentanti di ciascuna disciplina/figura professionale che abbia partecipato allo studio.

8. Referenze.

- Amir E et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Sep 7;103(17):1299-309.
- Niraula S et al. Body size and breast cancer prognosis in relation to hormone receptor and menopausal status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Jul;134(2):769-81.
- Loi S et al. Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Jul;14(7):1686-91.
- Pfeiler G et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol.* 2011 Jul 1;29(19):2653-9.
- Litton JK et al. Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 1;26(25):4072-7.