

| | |
|-----------------------------|--|
| EudraCT number | 2015-005147-14 |
| Titolo | “L’effetto della combinazione di dieta a basso indice glicemico, esercizio fisico e vitamina D sulla ricorrenza del carcinoma della mammella (DEDiCa)” |
| Acronimo | DEDiCa |
| Promotore non-profit | Istituto Nazionale Tumori Napoli |
| Comitato etico | Lo studio e’ stato approvato dal Ministero della Sanita’, dall’AIFA e dall’Istituto Nazionale Tumori Napoli |
| Centro coordinatore | SSD di Epidemiologia Istituto Nazionale Tumori, Napoli |
| Supporto economico | Ministero della Salute |
| Disegno | Studio clinico randomizzato e controllato di fase III |
| Popolazione | Pazienti donne in fase postoperatoria con diagnosi di carcinoma della mammella (CM) senza metastasi. |
| Dimensione campione | 506 pazienti |
| Durata Studio | 36 mesi complessivi (per un massimo di 33 mesi di trattamento) |
| Obiettivi | 1) Confrontare in termini di sopravvivenza libera da malattia il programma di dieta, esercizio fisico e vitamina D del livello intensivo con il livello meno intensivo in pazienti donne affette da CM a stadio avanzato senza metastasi. 2) Confrontare i due gruppi d’intervento in termini di: marcatori di proliferazione cellulare , marcatori cardio-metabolici, qualità di vita. |
| Parametri di studio | Ricorrenza di CM, sopravvivenza libera da malattia, mortalita’, peso corporeo, pressione arteriosa, livelli ematici di glucosio, emoglobina glicata, insulina, IGF-1, lipidi, estradiolo, testosterone, SHBG, proteina C-reattiva, microRNA. |
| Risultati previsti | Si prevede che il gruppo d’ intervento intensivo abbia una ricorrenza di CM inferiore al gruppo d’intervento meno intensivo. Si prevede, inoltre, che entrambi i gruppi possano beneficiare dell’intervento in alcuni dei parametri di studio. |
| Protocollo | 25 Febbraio 2016 – Versione 1 |

STRUTTURE PARTECIPANTI

Centro Coordinatore: SSD di Epidemiologia - Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione Pascale (Napoli);

Referente PI: Dr. Maurizio Montella
Via Mariano Semmola – 80131 Napoli

Tel: 081/5903395

Fax: 081/5903816

Email: epidemiologia@istitutotumori.na.it

Coordinatori

Dr. Livia Augustin e Dr. Maria Grimaldi
SSD di Epidemiologia - Istituto Nazionale Tumori di Napoli

Tel. 081 5903395

Emails: livia.augustin@utoronto.ca; m.grimaldi@istitutotumori.na.it

Responsabile statistico

Dr. Anna Crispo

SSD di Epidemiologia - Istituto Nazionale Tumori di Napoli

Tel. 081 5903395

Email: anna.crispo@tin.it

Responsabile analisi epigenetiche

Dr. Massimo Libra

Dipartimento Scienze Bio-mediche – Università di Catania

Via Androne, 83 – Catania

Tel: 095-313429;

Fax: 095-320267;

Email: m.libra@unict.it

Comitato Scientifico

Dr. David JA Jenkins (University of Toronto and Risk Factor Modification Centre, St. Michael's Hospital, Toronto, Canada), Dr. Cyril WC Kendall (Risk Factor Modification Centre, St. Michael's Hospital, Toronto, Canada), Dr. Davide Gatti (Università di Verona).

Altri centri partecipanti

- 1) Clinica Mediterranea (Napoli), Reparto di Senologia
Referente Dr. Renato Thomas
Via Orazio, 2 - 80122 Napoli
Tel: 081/7259720
Fax: 081/7259777
Email: thomasrenato@tiscali.it

- 2) Azienda Ospedaliera per l'emergenza Cannizzaro (Catania), Unità Operativa Complessa Multidisciplinare di Senologia;
Referente Dr. Francesca Catalano
Via Messina, 829, 95126 Catania
Tel: 095 7262208
Fax: 095/7262208
Email: dr.francescacatalano@virgilio.it

- 3) Azienda Sanitaria Provinciale di Messina, Ospedale San Vincenzo di Taormina (Messina); Unità Operativa Complessa di Oncologia
Referente Dr. Francesco Ferrau
Via Sirina, 98039 Taormina (ME)
Tel: 0942 579331
Fax: 0942/579331
Email: francescoferrau@tin.it

- 4) Centro Riferimento Oncologico (Aviano); SOC Epidemiologia e Biostatistica
Referente Dr. Diego Serraino
Via Franco Gallini, 2, 33081 Aviano (PN)
Tel: 0434 659232/354
Fax: 0434 659231
Email: serrainod@cro.it

- 5) Istituto Oncologico Veneto (Padova); Ambulatorio Nutrizione Clinica
Referente Dr. Maria Teresa Nardi
Via Gattamelata, 64, 35128 Padova PD
Tel: 049 821 1111
Fax: 049/8211111
Email: mariateresa.nardi@ioveneto.it

SINOSI

Titolo: “L’effetto della combinazione di dieta a basso indice glicemico, esercizio fisico e vitamina D sulla ricorrenza del carcinoma della mammella (DEDiCa)”.

Promotore dello studio: Istituto Nazionale Tumori – Fondazione “G. Pascale”, Napoli

Responsabile scientifico: Maurizio Montella

Principali Collaboratori: Livia Augustin, Massimo Libra

Tipo di studio: clinico randomizzato, controllato, multicentrico “no profit”

Sede centro coordinatore della sperimentazione: IRCCS Istituto Nazionale Tumori “Fondazione G. Pascale” (Napoli).

Premessa

Questo studio ha origine all’interno di una proposta progettuale presentata al Ministero della Sanita’ 12/09/2014 (Finalizzata 2013) e accettata per il finanziamento in data 21 settembre 2015 (PE-2013-02358099) dal titolo “Reduction of breast cancer recurrence in women: lifestyle strategies and microRNA expression” (Riduzione delle ricadute di tumore alla mammella nelle donne: strategie di lifestyle ed espressione microRNA).

Contesto: Il carcinoma della mammella (CM) e’ il tumore piu’ comune nelle donne, con una sopravvivenza a 10 anni del 70% circa (Verdecchia et al. 2007).

L’obesità, la sindrome metabolica e il diabete di tipo 2 sono associati a un più alto rischio non solo di sviluppo ma anche di progressione del cancro (Giovannucci et al. 2010, Bosetti et al. 2012, Capasso et al. 2013, Montella et al. 2015). I meccanismi patogenetici sono legati ad elevati livelli di estrogeni, insulina e glicemia e alla loro interazione con i ricettori degli estrogeni e dei fattori di crescita come l’IGF-1 (Kaaks et al. 2001). Strategie volte a ridurre ampie oscillazioni della glicemia e dell’insulinemia, tra cui diete a basso indice glicemico (IG) e l’attività fisica possono ridurre i livelli di glicemia, insulinemia ed estrogeni con conseguente riduzione della progressione del CM (Augustin et al 2001, Holick et al. 2008, Ibrahim et al 2011). Inoltre, elevati livelli ematici di vitamin D sono associati ad una piu’ alta sopravvivenza (Lappe et al. 2007, Garland et al. 2009, Mohr et al. 2014) e ad un ridotto rischio di diabete (McDonnell et al. 2015). Al momento non esiste uno studio che valuti l’effetto e l’efficacia di un intervento con combinazione di dieta a basso IG, vitamin D ed attività fisica sulla ricorrenza del carcinoma della mammella (Rock et al. 2012).

Ipotesi e Obiettivi: l’ipotesi e’ che il programma intensivo con dieta Mediterranea a basso IG, vitamina D ed attività fisica riduca significativamente del 50% la ricorrenza del CM rispetto al programma meno intensivo. Obiettivo 1: testare l’efficacia del programma nella riduzione di ricorrenza del CM. Obiettivo 2: testare l’effetto del

programma sul profilo cardio-metabolico. Obiettivo 3: investigare le interazioni genetiche con il lifestyle attraverso le analisi micro RNA.

End-point primario: ricorrenza di CM (i.e. recidiva locale, controlaterale o a distanza/metastasi).

End-points secondari: peso corporeo, pressione arteriosa, livelli ematici di glucosio, emoglobina glicata, insulina, IGF-1, lipidi, estradiolo, testosterone, SHBG, proteina C-reattiva, microRNA.

Metodi: il progetto prevede il reclutamento di 506 donne in fase postoperatoria con diagnosi primaria di CM istologicamente confermata (stadi T2, T3 e T1 con Ki67 \geq 30%) e non antecedente ai 12 mesi, afferenti a vari centri oncologici nazionali. Le pazienti verranno randomizzate in uno dei due gruppi d’intervento: A) trattamento intensivo (n=253); B) trattamento meno intensivo (n=253). Il trattamento del gruppo A prevede: carboidrati unicamente a basso IG + supplementi di vitamina D (2000-4000UI/di’) fino ad arrivare al range ematico alto (25-OH-D 60-80ng/ml) + 30min/di’ attivita’ fisica (camminata veloce o equivalente) in aggiunta a quella quotidiana. Il trattamento del gruppo B prevede: raccomandazioni generali su dieta Mediterranea sana, l’importanza dell’attivita’ fisica e somministrazione di vitamina D in caso di ipovitaminosi. Entrambi i gruppi riceveranno consigli per una dieta Mediterranea sana ricca di frutta e verdura, con basso tenore di grassi saturi e poca carne rossa/insaccati. Lo studio durera’ per 36 mesi complessivi (massimo 33 mesi di trattamento) con visite cliniche trimestrali durante le quali verranno raccolte informazioni cliniche sulle pazienti, un diario alimentare e di attivita’ fisica, ed i campioni biologici previsti dal protocollo.

Scopo

Lo scopo principale dello studio e’ di ridurre il rischio di recidive, inoltre di migliorare i fattori cardio-metabolici delle pazienti, e di studiare i possibili legami tra fattori epigenetici e stile di vita.

CRITERI D’INCLUSIONE

Le pazienti eleggibili all’inclusione nel presente studio devono soddisfare tutti i criteri seguenti:

1. Pazienti donne in fase postoperatoria con prima diagnosi di CM istologicamente diagnosticato (stadio T2, T3 e T1 con Ki67 \geq 30%) entro i 12 mesi precedenti e senza metastasi.
2. Pazienti di età \geq 30 e $<$ 75 anni.
3. Pazienti in grado di comprendere e disposte a firmare il modulo di consenso informato e capaci di aderire allo schema delle visite dello studio e agli altri requisiti del protocollo. Il consenso informato scritto deve essere ottenuto prima di qualsiasi procedura.

CRITERI DI ESCLUSIONE

Le pazienti che presentano uno qualsiasi dei seguenti criteri non sono eleggibili all’inclusione nel presente studio.

1. Pazienti che non possiedono i criteri d’inclusione sopra riportati.
2. Pazienti con sarcoidosi o altre malattie granulomatose o con ipercalcemia (Ca>11mg/dl).
3. Pazienti con precedenti o concomitanti patologie oncologiche maligne.
4. Pazienti con diagnosi di AIDS.
5. Pazienti in gravidanza o allattamento.
6. Pazienti con insufficienza renale.
7. Pazienti con calcolosi renale (nefrocalcinosi o nefrolitiasi).
8. Pazienti che partecipano ad altri studi clinici di lifestyle.

Specifica per criterio d’inclusione 1

| Stadio | Tumore primario | Linfonodi | Metastasi | Ki-67 |
|---------------|------------------------|------------------|------------------|--------------|
| I | T1b, T1c | N0 | M0 | ≥30% |
| IIA | T1a, T1b, T1c | N1 | M0 | qualunque |
| | T2 | N0 | M0 | |
| IIB | T2 | N1 | M0 | qualunque |
| | T3 | N0 | M0 | |
| IIIA | T1a, T1b, T1c | N2 | M0 | qualunque |
| | T2 | N2 | M0 | |
| | T3 | N1, N2 | M0 | |
| IIIC | T1a, T1b, T1c | N3 | M0 | qualunque |
| | T2 | N3 | M0 | |
| | T3 | N3 | M0 | |

CONSIDERAZIONI STATISTICHE

Il calcolo della dimensione campionaria per questo studio che si basa su un periodo di reclutamento di 18 mesi (12 mesi precedenti e 6 mesi successivi all’inizio dello studio) ed un follow-up di trattamento massimo di 33 mesi, assumendo una tasso di ricaduta del 20% nel gruppo di controllo e un tasso del 10% nel gruppo di trattamento, con una potenza dell’80% per il *log-rank* test a un livello di significatività a due code del 5%, e’ di 506 pazienti. Affinché gli eventi richiesti possano essere registrati nell’intervallo di tempo sopra specificato, sono necessari 253 pazienti per braccio di trattamento. Il livello di significatività per l’intero studio fissato per questa procedura sarà di 0.05.

Le analisi degli endpoint primari e secondari saranno effettuate sull’insieme di tutte le pazienti che hanno fornito il consenso informato e che sono state randomizzate al trattamento in studio.

L’analisi primaria per questo studio testerà l’efficacia del programma di lifestyle, nel gruppo intensivo rispetto al gruppo meno intensivo, nel ridurre le recidive misurate come sopravvivenza libera da malattia (disease-free survival, DFS). La ripresa di malattia è intesa come recidiva locale (stessa mammella), controlaterale (mammella opposta) o a distanza (metastasi). La durata della DFS nelle pazienti perse al follow-up sarà censurata alla data dell’ultimo giorno in cui la paziente è stata considerata libera da malattia. Le differenze tra i bracci di trattamento per quanto riguarda la DFS saranno analizzate con il *log-rank* test stratificato (in base ai fattori di stratificazione utilizzati nella randomizzazione).

Saranno fornite le curve di Kaplan-Meier, inclusive delle stime della DFS mediana e degli intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

Inoltre, saranno forniti i risultati del test del chi-quadrato per il confronto tra variabili categoriche ed il T-test o Wilcoxon’s test per quelle continue.

Per ogni braccio di trattamento saranno riassunti per gruppo e confrontati tra i gruppi, tramite ANOVA, le seguenti variabili: peso corporeo, pressione arteriosa, livelli ematici di glucosio, emoglobina glicata, insulina, IGF-1 (insulin-like growth factor-1), lipidi, estradiolo, testosterone, SHBG (sex hormone binding globulin), proteina C-reattiva, microRNA. L’associazione tra ciascun biomarcatore categorizzato e la prognosi sarà analizzata con il modello dei rischi proporzionali di Cox e la regressione logistica per gli endpoint di risposta del tumore. Saranno fornite analisi esplorative descrittive e dell’andamento nel tempo dei biomarcatori nel plasma e delle dimensioni del tumore.

METODI

Le pazienti con CM chirurgicamente operate saranno randomizzate (per età e per stadio) o in un gruppo d’intervento intensivo (A) o in un gruppo d’intervento meno intensivo (B). Entrambi i gruppi avranno l’intervento, ma a due livelli di intensità diversi. Entrambi i gruppi riceveranno consigli su una dieta Mediterranea sana che include almeno 5 porzioni di verdura/ frutta e poca carne rossa/insaccati (< 1 porzione settimanale) e basso tenore di grassi saturi (<7% di energia totale giornaliera).

Gruppo A (intensivo): dieta a basso indice glicemico (IG) + vitamina D + esercizio fisico.

- 1) Cibi a basso IG (<70) saranno i carboidrati consigliati per il consumo giornaliero (legumi, pasta, riso parboiled, orzo, avena, mele, arance, frutti di bosco, mandorle);
- 2) Camminata veloce di almeno 30 minuti al giorno (o equivalente) in più rispetto all’attività fisica abituale.

- 3) Supplementi di vitamina D (colecalfiferolo) in dosi fino a 4000IU giornaliere che permettano di raggiungere livelli ematici di normalità di 60-80ng/ml.

Gruppo B (meno intensivo): raccomandazioni generali su dieta Mediterranea sana e attività fisica. La vitamina D (colecalfiferolo) sarà somministrata nei casi di ipovitaminosi allo scopo di raggiungere valori ematici normali (30ng/mL).

Nonostante il gruppo A riceverà consigli e trattamenti più intensi del gruppo B, entrambi i gruppi di studio verranno incentivati a seguire una dieta e stile di vita sani tramite consigli sull'alimentazione e sull'attività fisica. Il counseling sulla dieta e attività fisica e la vitamina D verranno forniti alle pazienti durante le visite cliniche e quindi al baseline e ogni 3 mesi per la durata dello studio. I valori antropometrici, i campioni di sangue, i diari alimentari e le informazioni sullo stato di salute delle pazienti saranno raccolti ad ogni visita ed inseriti in un programma per le analisi statistiche.

COSIDERAZIONI ETICHE

Si prevede che entrambi i gruppi possano beneficiare dell'intervento a livelli diversi. Questo verrà provato o controprovato dallo studio. Un'analisi ad interim verrà condotta per valutare eventuali svantaggi significativi in un gruppo rispetto all'altro. Si prevede di terminare lo studio se lo svantaggio per un gruppo è tale da dover inserire tutti i pazienti nel gruppo che ha dimostrato benefici eccedenti le aspettative. Qualunque nuova complicanza clinica venisse rilevata dal team di ricerca verrà riferita al paziente al quale sarà consigliato un appuntamento con il suo medico. Qualora si presentassero casi di ipovitaminosi D, questa verrà corretta con vitamina D orale che il team di ricerca avrà a disposizione. Nel caso di complicanze che renderebbero rischiosa la continuazione della partecipazione allo studio, la partecipante verrà invitata a lasciare lo studio. I partecipanti allo studio avranno la facoltà di ritirarsi dallo studio a qualunque momento senza precludere le loro cure cliniche in questa o altre strutture sanitarie del territorio nazionale.

SPONSORS

Abiogen Pharma fornirà la vitamina D e Barilla SpA la pasta come alimento a basso indice glicemico senza però influire sulla natura non profit dello studio.