



RIASSUNTO PROGETTO DI RICERCA

I. INFORMAZIONI GENERALI

1. Titolo: Studio multicentrico GISCoR su trattamento endoscopico/chirurgico nei tumori del retto		
2. Sperimentatore principale IEO: Bruno Andreoni, Cristiano Crosta	3. Co-sperimentatori IEO: A. Chiappa, P.P. Bianchi, E. Bertani, R. Biffi, M.T. Sandri, C. Leonardi, M. G. Zampino, G. Fiori, A. Sonzogni, P. Maisonneuve	
4. Divisioni IEO: Chirurgia Generale e Laparoscopica; Chirurgia Addomino Pelvica; Oncologia Medica; Radioterapia; Anatomia Patologica; Medicina di Laboratorio; Endoscopia; Epidemiologia e Biostatistica	5. Centri partecipanti:	
6. <input type="checkbox"/> Unico Centro sperimentale IEO <input checked="" type="checkbox"/> Multicentrico GISCoR <input type="checkbox"/> Multicentrico IEO Satellite: sede e responsabile del centro coordinatore:		
7. Durata: 2 anni	8. Data prevista inizio: giugno 2009	9. Data prevista fine: dicembre 2010

II. CARATTERISTICHE PRINCIPALI

1. <input type="checkbox"/> <i>STUDIO CON MEDICINALI</i>		
1.1 Principio attivo e formula:		
1.2 Meccanismo d'azione:		
1.3 Indicazione proposta per lo studio:		
1.4 Indicazione approvata e nome commerciale (se il medicinale è già in commercio):		
1.5 Fase sperimentale:		
1.6 E' previsto l'uso di placebo: <input type="checkbox"/> No - <input type="checkbox"/> Si orale parenterale		
2. <input type="checkbox"/> <i>STUDIO CON DISPOSITIVI MEDICI</i>	3. <input type="checkbox"/> <i>STUDIO CON RADIAZIONI IONIZZANTI</i>	
4. <input checked="" type="checkbox"/> STUDIO OSSERVAZIONALE	5. <input type="checkbox"/> <i>ALTRO</i>	

III. ASPETTI METODOLOGICI

<p>1. Razionale</p> <p>Il trattamento standard dei tumori del retto "localmente avanzati" (cT2-3 cN+ cM0) prevede:</p> <ul style="list-style-type: none">- una strategia integrata con CT/RT in genere neoadiuvante;- una chirurgia radicale (Resezione Anteriore del Retto o Amputazione addomino-perineale secondo Miles) con TME (Total Mesorectal Excision). <p>Una adeguata resezione chirurgica e, nelle forme iniziali, endoscopica, è attualmente l'unico trattamento curativo. Il trattamento chirurgico "open" fino ad oggi è considerato il trattamento gold standard. Il diffondersi della chirurgia mini-invasiva ha permesso di estendere questa tecnica</p>



al trattamento del cancro del retto: attualmente non sono però ancora disponibili dati che documentino la superiorità di una chirurgia radicale "open" rispetto alla chirurgia radicale "laparoscopica" o a una chirurgia radicale "mini-invasiva con componente robotica".

Oltre alla stadiazione, i fattori prognostici più rilevanti risultano essere l'esperienza del Chirurgo e i volumi di attività del Centro oncologico dove il Chirurgo opera. Valore prognostico importante per quanto si riferisce ai risultati clinici (Incidenza di recidive, Sopravvivenza libera da malattia, Sopravvivenza globale, Incidenza post-operatoria di disturbi funzionali uro-genito-sessuali) è da attribuire alla cosiddetta "curva di apprendimento".

Anche nei tumori del retto "localmente non avanzati" (cT1-2 cN0 cM0), i risultati clinici conseguibili con trattamenti chirurgici differenti risultano difficilmente confrontabili per la diversità di esperienza nei diversi Centri oncologici. Nei tumori del retto "iniziali" vanno anche considerate le tecniche non demolitive [es. escissione transanale con tecnica chirurgica "a paracadute" o con TEM oppure con tecnica solo endoscopica (polipectomia, mucosetomia o dissezione sottomucosa)].

L'efficacia dei trattamenti pre-operatori con CT/RT, nei casi non infrequenti di remissione clinica parziale o completa (ypT0-1-2 yN0), potrebbe indurre a valutare nell'ambito di studi controllati la fattibilità e i risultati clinici di trattamenti solo conservativi, senza pertanto un intervento chirurgico demolitivo con TME.

Appare evidente come il trattamento debba essere modellato dalle caratteristiche del Paziente (età, patologie associate, ecc da cui dipende il "rischio chirurgico") e da fattori prognostici propri del tumore. Appare altresì sempre più evidente il significato predittivo non solo della tradizionale stadiazione clinica e patologica, ma anche di indicatori biologici che caratterizzano la "aggressività" del tumore (es. recettori di membrana, indici di proliferazione, presenza di cellule tumorali circolanti, ecc). Il valore prognostico di questi nuovi "indicatori biologici di aggressività" deve ancora essere definito con studi clinici controllati.

Per quanto concerne la qualità del trattamento chirurgico, il principale parametro di valutazione è l'analisi del pezzo operatorio asportato dopo TME.

2. Obiettivi

Obiettivo principale:

Valutazione risultati clinici di diverse procedure endoscopiche-chirurgiche utilizzate nella pratica clinica da alcuni Centri con documentata esperienza nel trattamento dei tumori del retto.

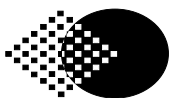
Obiettivi secondari:

- valutazione disfunzioni genito-urinarie dopo TME con diverse tecniche chirurgiche
- analisi rapporto costo-benefico delle diverse tecniche chirurgiche
- valutazione complicanze intra e post-operatorie
- valutazione durata degenza e riammissioni ospedaliere
- outcome clinico a 8 settimane
- outcome oncologico a medio termine

3. Disegno

Il progetto di ricerca clinica prevede il reclutamento di tumori del retto con articolazione in 3 distinti studi, in base alla stadiazione:

1. Pazienti con tumore del retto (< 12 cm dal margine anale) localmente avanzato (cT2-3 cN+ cM0), dopo eventuale trattamento con RT/CT neoadiuvante, con stratificazione in 3 bracci di chirurgia oncologicamente radicale con differenti tecniche (da definire in apposito protocollo chirurgico):
 - Chirurgia radicale "open".
 - Chirurgia radicale "laparoscopica".
 - Chirurgia radicale "mini-invasiva con componente robotica".
2. Pazienti con tumore del retto (< 12 cm dall'ano) localmente non avanzato (cT1-2 cN0 cM0) con stratificazione in 4 bracci (i primi 3 con TME):
 - Chirurgia demolitiva "open".
 - Chirurgia demolitiva "laparoscopica".
 - Chirurgia demolitiva "mini-invasiva con componente robotica".
 - Escissione transanale (con tecnica chirurgica "a paracadute" oppure con TEM oppure con tecnica endoscopica).
3. Trattamento chirurgico conservativo (escissione transanale con tecnica "a paracadute" o con TEM o con procedura endoscopica) in pazienti, con tumore localmente avanzato cT3 cN0, che presentano dopo RT/CT neoadiuvante una remissione clinica parziale o completa (yT0-1-2



yNO) e per i quali non si ritenga opportuno un intervento demolitivo con Total Mesorectal Excision (lo studio è analogo e pertanto potrebbe raccordarsi con lo studio multicentrico LEADER attualmente in corso, sotto l'egida dell'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica).

Non essendo gli studi proposti randomizzati, ogni Centro dovrebbe eseguire il trattamento endoscopico-chirurgico in cui ha maggiore esperienza, con garanzia così del migliore risultato clinico per il Paziente.

Poiché l'obiettivo principale degli Studi multicentrici è quello relativo ai risultati di differenti procedure chirurgiche, ogni Centro può utilizzare differenti schemi di trattamento neoadiuvante (nella raccolta dati sarà pertanto necessario solo segnalare il tipo di protocollo applicato).

Poiché l'intendimento non è solo quello di costituire un "registro" di tumori del retto chirurgicamente trattati, è stato definito un protocollo di trattamento cui tutti i Centri faranno riferimento (nella raccolta dati dei casi reclutati, pertanto sarà documentato il rispetto del protocollo condiviso). Gli elementi rilevanti riportati nel protocollo sono i seguenti:

- A) Stadiazione clinica omogenea e rigorosa (con esami "di qualità" necessari prima di reclutare un Paziente). Nei tumori localmente avanzati, la stadiazione clinica riguarda sia la fase pre-RT/CT (cTNM) che la fase post-RT/CT (yTNM).
- B) Ogni tipologia di tecnica chirurgica prevede un protocollo preciso condiviso da tutti i Centri. Negli interventi "demolitivi" la radicalità oncologica richiede una documentata TME. Nel braccio chirurgia "miniinvasiva con componente robotica", il protocollo precisa le componenti "laparoscopica", "robotica" ed "open". La modalità della escissione transanale viene precisata (es. profondità della escissione della parete del retto) con il relativo controllo del report patologico.
- C) Uno schema "minimale" di follow up è condiviso e rispettato dai Centri partecipanti.
- D) Il protocollo descrive i dati minimali che devono essere inseriti nel report del patologo.
- E) Sono precisati in appositi protocolli, i dati da raccogliere per acquisire alcuni risultati da valutare sull'intera casistica o su un gruppo più limitato di pazienti reclutati. Ad esempio, un protocollo solo su una parte della casistica complessiva è finalizzato a valutare i risultati funzionali uro-genito-sessuali in rapporto a differenti tecniche chirurgiche o ad altri fattori predittivi (es. stadiazione, età/patologie associate, tipo di RT/CT, esperienza del Centro, ecc).
- F) Considerato che i Centri (di cui è a priori documentata la competenza) devono continuare a lavorare secondo la propria consolidata esperienza (unica reale garanzia per risultati di qualità nell'interesse dei Pazienti), non tutti i Centri applicheranno le diverse procedure chirurgiche (es. un Centro, che non ha esperienza laparoscopica oppure con la tecnica robotica, deve continuare ad applicare le tecniche con le quali precedentemente ha documentato risultati clinici di qualità).

IV. DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE

1. *Caratteristiche dei pazienti*

I pazienti devono presentare un tumore del retto (<12 cm dal margine anale) la cui stadiazione escluda la presenza di metastasi a distanza (cM0). La valutazione clinica dei pazienti (stadiazione e rischio chirurgico) devono essere compatibili con una chirurgia radicale.

2. N. totale pazienti:

Trattandosi di uno studio osservazionale, non esiste un numero minimo di pazienti da reclutare; naturalmente i risultati saranno tanto più evidenti quanto più numerosa sarà la popolazione reclutata. E' prevedibile la partecipazione allo studio di circa 15-20 Centri (ogni Centro presenta volumi di tumori del retto trattati analoghi a quelli del Centro IEO).

3. N. pazienti per centro:

La numerosità prevedibile nel reclutamento di ogni Centro è quella deducibile dal numero di prestazioni/anno eseguite dal Centro come documentato negli archivi SDO regionali. Lo "storico" del Centro IEO è di 304 Pazienti trattati in meno di 3 anni.

4. Giustificazione della dimensione del campione: la analisi statistica sarà di tipo descrittivo. Ai fini di un eventuale confronto dei risultati osservati nei diversi bracci, l'analisi comparativa verrà eseguita in particolare per gli aspetti relativi alla safety (complicazioni) e per gli aspetti economici (consumo di risorse).

5. *Criteri di inclusione*



- Pazienti con tumore del retto, osservato endoscopicamente e confermato da biopsia, proponibili per un trattamento endoscopico-chirurgico radicale.
- Margine distale del tumore entro 12 cm dalla rima anale.
- Esecuzione degli esami di stadiazione previsti nel protocollo.
- Documentazione di corretta esecuzione della tecnica chirurgica come da protocollo.
- Follow-up "minimale" eseguito secondo protocollo.

6. Criteri di esclusione

- Chirurgia radicale non prevedibile per la stadiazione del tumore o per l'esistenza di controindicazioni per rischio chirurgico troppo elevato.
- Violazione del protocollo per quanto riguarda gli esami di stadiazione, la tecnica chirurgica, gli esami minimali di follow-up.
- Diagnosi istologica diversa da adenocarcinoma.
- Età inferiore a 18 anni.
- Presentazione con occlusione intestinale.
- Presenza di altri tumori colo-rettali sincroni.
- Chirurgia sincrona di altre patologie addominali.
- Presenza di indagini pre-operatorie (TC/RM) di invasione degli organi vicini.
- Presenza di metastasi a distanza.
- Controindicazioni assolute all'anestesia generale.
- Classe ASA > 3.
- Gravidanza.

7. Pazienti esclusi dallo studio:

Tutti i Pazienti con cancro del retto eleggibili alla chirurgia dovrebbero essere registrati. I Pazienti che non soddisfano i criteri di inclusione o che vengono esclusi dopo la chirurgia dovrebbero essere registrati ed i motivi di esclusione devono essere brevemente segnalati.

8. Valutazione pre-operatoria:

- Colonscopia completa o Rx-clisma opaco o TC virtuale per escludere neoplasie concomitanti.
- Esame istologico su biopsia per conferma diagnosi.
- Rettoscopia rigida se dubbi sulla esatta distanza del tumore dalla rima anale (opzionale).
- RM o TC pelvica per valutazione rapporti con strutture adiacenti (il radiologo dovrebbe segnalare la distanza tra tumore e fascia endopelvica).
- Ecografia endo-rettale (Opzionale).
- TC torace e addome per valutazione metastasi a distanza.

9. Intervento chirurgico:

L'escissione totale del meso-retto è mandatoria per potere definire l'intervento radicale come "TME". Il livello di sezione dell'arteria mesenterica inferiore è lasciato a discrezione del chirurgo. I nervi ipogastrici destro e sinistro dovrebbero essere conservati. La mobilizzazione completa della flessura splenica viene eseguita qualora sia probabile la presenza di tensione a livello anastomotico. Altri aspetti della procedura chirurgica quali: tipo di anastomosi, impiego di una stomia di protezione e utilizzo di drenaggio nello scavo pelvico sono lasciati a discrezione del chirurgo, ma devono essere registrati.

10. Esame isto-patologico:

L'aspetto macroscopico della qualità della TME verrà classificato in 3 gradi:

- **Completo:** mesoretto intatto con presenza solo di piccole irregolarità della superficie mesoretale; assenza di difetti superiori ai 5 mm.
- **Parzialmente completo:** la maggior parte del mesoretto è stata asportata, ma è presente una conizzazione verso il margine distale; non è mai visibile la muscolare propria, tranne a livello dell'inserzione dei muscoli elevatori; irregolarità moderata del margine di resezione circonfrenziale.
- **Incompleto:** mesoretto con presenza di difetti sino alla muscolare propria e/o margine di resezione circonfrenziale molto irregolare; conizzazione distale.

Margini di resezione prossimale, distale e circonfrenziale devono essere descritti con misurazione della distanza del tumore dai diversi margini. In particolare per il margine circonfrenziale si tenga presente che una distanza < 2 mm viene considerata come margine positivo: pertanto il Patologo dovrebbe sempre segnalare se il margine è > o < a 2 mm.



Esatto numero di linfonodi esaminati, specificando se è stata utilizzata tecnica di chiarificazione.

V. VALUTAZIONE DEL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO

1. Possibili vantaggi: **I controlli di qualità necessari per la realizzazione dello studio multicentrico dovrebbero migliorare i risultati clinici di Centri oncologici di già documentata competenza.**

3. Possibili svantaggi e rischi: **Considerato che ai Centri partecipanti (di documentata esperienza) non viene richiesto di modificare la propria pratica clinica, non è prevedibile alcun rischio per i Pazienti reclutati.**

VI. OSSERVAZIONI

Lo Studio specifico relativo a “Significato prognostico delle Cellule Tumorali Circolanti (CTC) nel sangue venoso periferico in pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato sottoposti a trattamento chirurgico oncologicamente radicale” è stato scorporato dallo Studio più generale sul trattamento endoscopico chirurgico dei tumori del retto ed è stato sottoposto separatamente alla valutazione del Comitato Etico IEO che ha già espresso parere favorevole.