

TITOLO DELLO STUDIO

Impatto del lock-down per COVID-19 sulla diagnosi di cancro del colon-retto: studio osservazionale multicentrico, retrospettivo/prospettico, di coorte.

Codice dello studio: COVID-CRC

Autori: Matteo Rottoli, Gilberto Poggioli

Documento Protocollo

Versione 1.2

Data rilascio 10/05/2021

Numero di pagine 10

**DICHIARAZIONE DELLO SPERIMENTATORE:**

**Codice del protocollo: COVID-CRC**

Dichiaro di aver letto il protocollo ed acconsento a condurre questo studio clinico in accordo a tutti i requisiti del protocollo e secondo le Linee Guida di Buona Pratica Clinica ed i principi della Dichiarazione di Helsinki.

**Matteo Rottoli**

**Data**

10/5/21

**Firma**



**INDICE DEI CONTENUTI**

1. INTRODUZIONE	Pag. 4
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	Pag. 4
3. DISEGNO DELLO STUDIO	Pag. 5
4. POPOLAZIONE DELLO STUDIO	Pag. 5
5. DATI RACCOLTI	Pag. 6
6. ANALISI STATISTICA	Pag. 8
7. PROCEDURE AMMINISTRATIVE	Pag. 8

## 1. Introduzione

La pandemia da infezione virale da SARS Coronavirus di tipo 2 (SARS-CoV-2) ha determinato un enorme impatto sul sistema sanitario Italiano. Al giorno 13 Luglio, sono stati identificati oltre 242000 persone infette e quasi 35000 decessi correlati all'infezione [1].

I normali percorsi che regolavano la diagnosi e il trattamento dei pazienti affetti da cancro del colon-retto sono stati sovvertiti dalla necessità di incrementare significativamente le risorse necessarie alla cura intensiva dei numerosi pazienti ricoverati per COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). In particolare, gli esami di screening, le procedure diagnostiche e le visite ambulatoriali sono state notevolmente ridotte per un periodo di circa 3 mesi a partire dalla prima settimana di Marzo, data dell'effettivo lockdown imposto dal governo Italiano.

Un recente studio [2] ha dimostrato che l'emergenza sanitaria associata a COVID-19 ha causato una notevole riduzione degli interventi chirurgici oncologici in tutti gli ospedali coinvolti, e un allungamento significativo della lista di attesa dei pazienti già diagnosticati con patologia oncologica. Non sono però noti gli effetti del lockdown sul ritardo diagnostico e sull'outcome oncologico nei pazienti con neoplasia trattati successivamente al periodo di lockdown. È plausibile, infatti, che la sospensione o la netta riduzione delle normali attività cliniche (screening, ambulatorio, endoscopia) abbia come possibile conseguenza un aumento dei casi diagnosticati con stadio oncologico avanzato, e dei rischi relativi all'intervento chirurgico eseguito, per l'appunto, in pazienti con cancro avanzato.

Tra le neoplasie meritevoli di questa analisi, quello del colon-retto è probabilmente il cancro in cui si possono evidenziare le differenze più significative. Infatti, è una neoplasia tra le più comuni (quindi si può prevedere un numero elevato di casi, aumentando pertanto la significatività statistica), ed esistono sia un programma di screening (il sangue occulto fecale) sia un test diagnostico (la colonoscopia) molto sensibili, che solitamente permettono la diagnosi della neoplasia del colonretto in stadio iniziale o comunque passibile di trattamento curativo, e che sono stati sospesi quasi completamente durante il periodo di lockdown.

L'analisi dell'impatto della fase di lockdown sulla diagnosi, sul trattamento e sugli outcome del cancro del colon-retto nei mesi successivi alla ripresa delle attività cliniche, potrebbe contribuire ad una più razionale redistribuzione delle risorse sanitarie, anche nell'eventualità di una ulteriore emergenza correlata al COVID-19.

## 2. Obiettivi dello studio

### Obiettivo primario

L'obiettivo principale di questo studio è la valutazione degli effetti del lockdown dovuto a COVID-19 sulla diagnosi e sul trattamento del cancro coloretale diagnosticato

successivamente alla riapertura dell'attività clinica tradizionale. In particolare, lo studio vuole analizzare se, in seguito alla sospensione dei programmi di screening, delle visite ambulatoriali, e dell'attività chirurgica elettiva durante il periodo di lockdown (marzo-maggio 2020), si è registrato un aumento della proporzione degli stadi oncologici avanzati, della chirurgia urgente o palliativa per occlusione o perforazione, e degli outcome postoperatori sfavorevoli (aumento delle complicanze postoperatorie o della mortalità) nel periodo successivo alla ripresa dell'attività clinica (giugno-dicembre 2020).

### **Obiettivi secondari**

Lo studio si prefigge anche di comparare le caratteristiche cliniche e gli outcome perioperatori dei pazienti sottoposti a chirurgia per cancro del colon-retto DURANTE il periodo di lockdown (1 Marzo - 15 Maggio 2020), al fine di valutare se la chirurgia oncologica eseguita durante il periodo di maggiore emergenza sanitaria legata al COVID-19 abbia avuto effetti sul trattamento dei pazienti affetti cancro del colon-retto (in termini di complicanze postoperatorie e mortalità), a causa della necessaria riduzione delle risorse ospedaliere (es. disponibilità dei posti in terapia intensiva, allungamento dei tempi di attesa, indisponibilità delle sale operatorie).

### **3. Disegno dello studio**

Studio multicentrico osservazionale retrospettivo/prospettico clinico. L'adesione allo studio sarà aperta a tutti i centri italiani che parteciperanno e otterranno l'approvazione dal rispettivo Comitato Etico.

Verranno revisionate le cartelle cliniche dei pazienti con diagnosi di tumore maligno del colon e del retto dal 1 gennaio 2018 al 31 dicembre 2021.

Trattandosi di studio osservazionale, si precisa che non sono previste visite o procedure studio specifiche. La raccolta dei dati in maniera prospettica riguarderà le visite di routine che il paziente effettuerà nell'ambito del normale percorso assistenziale ed in maniera del tutto indipendente dalla partecipazione allo studio.

La raccolta dati avverrà dal 1 Novembre 2020 al 15 Febbraio 2022.

### **4. Popolazione dello studio**



### **Criteri di inclusione**

Per essere ammessi a partecipare a questo studio, devono essere soddisfatti tutti i seguenti criteri:

- Firma del consenso informato
- Pazienti di sesso maschile e femminile, di età  $\geq 18$  anni.
- Pazienti che hanno avuto una diagnosi confermata di neoplasia maligna del colon-retto, e che sono stati sottoposti a chirurgia elettiva o in urgenza, sia curativa che palliativa.

### **Criteri di esclusione:**

Patologia benigna o incerta, assenza di dati relativi all'outcome postoperatorio.

### **Dimensione del campione**

Si prevede che il campione sia di circa 500 pazienti per gruppo di ricerca.

## **5. Dati raccolti**

I dati saranno raccolti in forma completamente anonimizzata su una piattaforma RedCap localizzata su server sicuri (<https>) dell'Alma Mater Studiorum, Università di Bologna. Ad ogni centro verrà concessa una password di accesso al Local Investigator, che sarà responsabile del controllo dei dati. Nessun dato sensibile verrà raccolto. Ogni investigatore avrà accesso solo ai casi inviati dal proprio centro. Solo il Principal Investigator del centro coordinatore (Dott. Matteo Rottoli), avrà accesso ai dati di tutti i centri, per l'estrapolazione e l'analisi statistica.

I dati raccolti saranno:

### **Dati demografici e storia clinica**

- Sesso, età
- Comorbidità (cardiovascolare, polmonare, renale, neurologica, epatopatie alcoliche e non alcoliche, malattie infiammatorie croniche intestinali, pregresse neoplasie coloretali e non, altre)
- Sindromi ereditarie (Lynch, FAP, altre)
- Terapia farmacologica in atto (Cardioaspirina, altra terapia antiaggregante o anticoagulante, insulina, ipoglicemizzanti orali, anti-ipertensivi)
- Sintomi alla presentazione (anemia, sanguinamento, alterazione dell'alvo, tenesmo, dolore addominale, calo ponderale, occlusione, peritonite/sepsi, nessuno)
- Durata dei sintomi (< 30 giorni, tra 30 e 90 giorni, > 90 giorni)
- Sangue occulto fecale eseguito ed esito

### **Diagnostica:**

- colonscopia (presenza di tumori multipli, sede, adenomi, pregresse polipectomie, biopsia)

## COVID-CRC

- Istologia sulla biopsia (infiltrazione sottomucosa, budding tumorale, infiltrazione linfovaskolare, margini di resezione, istotipo, grading)
- Colon TC (eseguita si/no, esito, sede, tumori multipli)
- Stadiazione radiologica (TC torace-addome, RM epatica, PET total body, Scintigrafia ossea)
- Presenza di secondarismi e sede
- Stadiazione specifica del cancro del retto (RMN pelvica, ecografia endorettale, T e N stage preoperatorio, infiltrazione organi pelvici, coinvolgimento fascia mesorettale)

### **Dati preoperatori e chirurgici**

- Terapia neoadiuvante (si/no, tipo di terapia neoadiuvante)
- Tipo di reparto del ricovero (Covid-free, Covid positive, Terapia intensiva)
- Tipo di supporto respiratorio in terapia intensiva
- Covid status al momento della chirurgia (Negativo, Positivo, Negativo ma precedentemente positivo, sospetto, sconosciuto)
- Se status negativo: confermato alla sierologia, al tampone, o clinicamente
- Timing della diagnosi di Sars-Cov-2 (nessuna, al ricovero - asintomatico o sintomatico, nota infezione)
- Trattamento per COVID-19 in corso
- ASA (American Society of Anesthesiologists) Score (1-5)
- Tipo di Chirurgia (Emicolectomia destra, Emicolectomia destra allargato, Colectomia subtotale, Colectomia totale, Emicolectomia sinistra, Resezione anteriore di retto, amputazione addomino-perineale, Proctocolectomia totale con ricostruzione o senza)
- Approccio chirurgico (laparoscopia, open, conversione a chirurgia open da laparoscopica)
- Complicanze mediche intraoperatorie
- Complicanze chirurgiche intraoperatorie

### **Dati postoperatori**

- Durata della degenza ospedaliera
- Complicanze mediche postoperatorie
- Complicanze chirurgiche postoperatorie
- Reintervento
- Mortalità

### **Dati Istologici e trattamento oncologico postoperatorio**

- Stadiazione TNM definitiva
- Dati istologici (budding tumorale, infiltrazione linfovaskolare, margini di resezione, istotipo, grading)



- Terapia adiuvante (si/no, tipo, durata, complicanze)

## **6. Analisi statistica**

Tutte le analisi verranno eseguite con Stata 13.0 per Windows. Le caratteristiche dei pazienti arruolati e osservati saranno riassunte utilizzando statistica descrittiva. Tutte le variabili saranno riassunte utilizzando analisi statistiche descrittive. Per le variabili qualitative: frequenza relativa e intervalli di confidenza al 95%; per le variabili quantitative: media, deviazione standard, percentile. Al fine di rilevare possibili associazioni tra i caratteri qualitativi osservati saranno utilizzati, il test  $X^2$  di Pearson verrà utilizzata la correzione per Continuità di Yates o il test di esatto di Fisher. L'analisi della varianza (ANOVA) o l'analisi della covarianza (ANOVA) saranno utilizzate per le variabili quantitative.

## **7. Procedure amministrative**

### **Norme di Buona Pratica Clinica**

Questo studio sarà condotto in accordo ai principi della Good Clinical Practice [ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996 Directive 91/507/EEC; D.M. 15.7.1997], alla dichiarazione di Helsinki ed alle normative nazionali in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche. Lo sperimentatore, firmando il protocollo, acconsente ad aderire alle procedure ed alle istruzioni in esso contenute ed a svolgere lo studio secondo GCP, la Dichiarazione di Helsinki e le normative nazionali che disciplinano le sperimentazioni cliniche.

### **Emendamenti al protocollo o ogni altra modifica alla conduzione dello studio**

Qualunque modifica al protocollo sarà apportata sotto forma di emendamento. Non sono permesse modifiche al protocollo durante il periodo di studio. Ogni modifica imprevista nella conduzione dello studio sarà registrata nel "Clinical Study Report".

### **Comitato etico e consenso informato**

Il protocollo di studio, ogni emendamento del protocollo, il consenso informato ed ogni altra informazione per i pazienti dovranno essere approvati dal Comitato Etico.

Per partecipare allo studio ogni paziente dovrà fornire il consenso informato scritto.

Solo per quei pazienti per i quali è richiesta la raccolta dati unicamente in maniera retrospettiva, nel caso di pazienti deceduti o non rintracciabili all'esito di ogni ragionevole sforzo compiuto per contattarli (ovvero tutti i pazienti che non afferiscono più alla struttura sanitaria di riferimento, per i quali esistono motivi di carattere organizzativo tali che risulti oggettivamente impossibile chiedere il consenso), sulla base del "Provvedimento recante le



prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101' (provv. del Garante n. 146 del 05.06.2019, all. 1, par. 5.3.2 - doc. web n. 9124510)".

### **Archivio della documentazione**

Ogni local principal investigator è responsabile dell'archiviazione e conservazione dei documenti essenziali dello studio, prima, durante la conduzione e dopo il completamento o l'interruzione dello studio stesso, in accordo a quanto/e per il tempo previsto dalla normativa vigente e dalle GCP.

I dati raccolti sulla CRF saranno in forma rigorosamente anonima ed il soggetto verrà unicamente identificato con un numero e con le iniziali.

Lo Sperimentatore dovrà conservare i dati originali del paziente (ad es. informazioni demografiche e mediche, dati di laboratorio, etc.) ed una copia del consenso informato scritto firmato. Per alcuni dati può essere stabilito, prima che lo studio inizi, che vengano scritti direttamente sulla CRF, che quindi in questo caso fungerà da dato originale.

### **Ispezioni/Verifiche**

Potranno essere condotte delle verifiche per assicurarsi che lo studio venga condotto in accordo al protocollo ed alle disposizioni normative applicabili (durante il suo svolgimento oppure dopo che lo studio si è completato). Se un'Autorità Regulatoria richiede un'ispezione, lo Sperimentatore dovrà subito informare il Comitato Etico.

### **Registrazione dello studio**

Il protocollo dello studio verrà registrato su Clinicaltrial.gov.

### **Pubblicazione dei risultati**

I risultati dello studio verranno resi noti entro 12 mesi dalla conclusione della sperimentazione.

### **Riservatezza e Confidenzialità**

I documenti dello studio dovranno essere conservati in luogo sicuro per assicurare il mantenimento della confidenzialità e riservatezza e non potranno essere divulgati ad altri senza autorizzazione scritta da parte del Promotore tranne che nella misura necessaria per ottenere il consenso del paziente alla partecipazione allo studio.

Interruzione dello studio

Il Promotore si riserva la facoltà di interrompere lo studio nel rispetto del benessere dei pazienti.

### **Persone di riferimento**

I numeri di telefono e fax delle persone di riferimento per la conduzione dello studio sono riportati nell'Investigator Folder.

### **Finanziamenti**

Lo studio non comporterà costi aggiuntivi per il centro o per i pazienti. A livello del centro promotore, lo studio verrà effettuato nell'ambito dell'attività di ricerca della Chirurgia Generale Poggioli - Policlinico di Sant'Orsola.

### **Bibliografia**

1. World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19) : situation report – 174. July 12, 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200712-covid-19-sitrep-174.pdf?sfvrsn=5d1c1b2c\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200712-covid-19-sitrep-174.pdf?sfvrsn=5d1c1b2c_2) [<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>]. Accessed July 13, 2020
2. Torzilli G, Vigano L, Galvanin J, et al. A Snapshot of Elective Oncological Surgery in Italy During COVID-19 Emergency: Pearls, Pitfalls, and Perspectives [published online ahead of print, 2020 May 21]. *Ann Surg.* 2020;10.1097/SLA.0000000000004081. doi:10.1097/SLA.0000000000004081