

In questo terzo numero della newsletter vi aggiorniamo sullo stato di avanzamento dello studio e sulle indicazioni emerse dai risultati della prima analisi ad interim.

Il protocollo prevede di monitorare l'andamento dello studio attraverso i risultati di 2 analisi programmate dopo 1/3 e 2/3 della dimensione campionaria pianificata. Il disegno sequenziale è stato costruito per chiudere anticipatamente lo studio se l'obiettivo principale risulterà statisticamente significativo, ovvero se la percentuale di deiscenze anastomotiche maggiori nel braccio di ricostruzione J-POUCH sarà chiaramente inferiore rispetto alla ricostruzione diretta. I criteri per interrompere lo studio dopo una analisi ad interim si basano su un disegno sequenziale a 3 stadi con  $\beta=0.2$ ,  $\alpha=0.05$  ed un approccio alfa-spending di O'Brien & Fleming.

Si considera deiscenza anastomotica qualsiasi soluzione di continuo a livello delle suture della J-pouch o

dell'anastomosi documentata radiologicamente o endoscopicamente, incluse le fistole retto-vaginali ed esclusi gli accessi pelvici in cui non vi sia una documentata deiscenza delle suture.

È definita deiscenza maggiore quella che presenti minaccia per la vita del paziente, necessità di procedura chirurgica o non chirurgica ma comunque invasiva, necessità di una degenza  $\geq 15$  giorni e/o dia segni sistemici (iperpiressia, quadro di addome acuto, franca fuoriuscita di materiale purulento o fecale dai drenaggi o dall'ano), e/o precluda o ritardi la chiusura della stomia.

La prima analisi ad interim ha riguardato 200 pazienti con dati disponibili sulla valutazione dell'anastomosi. Mediamente, l'esame endoscopico/radiologico dell'anastomosi è stato effettuato a 30 giorni dall'intervento.

Complessivamente, la proporzione di soggetti con deiscenze anastomotiche è stata del 17%, e la proporzione di soggetti con deiscenze

## Sommario:

<b>Modalità di partecipazione</b>	1
<b>Risultati</b>	2
• Arruolamento	2
• Caratteristiche cliniche	3
• Caratteristiche chirurgiche	3

anastomotiche maggiori, endpoint principale dello studio, è stata del 12%, in linea con le previsioni fatte nel disegno dello studio. In circa il 30% dei pazienti, la deiscenza anastomotica maggiore è stata ritenuta inizialmente asintomatica. I risultati della prima analisi ad interim indicano che il trial deve proseguire l'arruolamento.

## Modalità di partecipazione allo studio

Per partecipare allo studio è necessario ottenere il parere favorevole del proprio Comitato Etico ed inviare copia dell'approvazione del Comitato Etico all'Unità di Sperimentazioni Cliniche e Biostatistica dell'Istituto Oncologico Veneto, unitamente al modulo di adesione allo studio, che si trova tra gli allegati al

protocollo. È possibile inviare tale documentazione via fax al numero: 049 8215706

oppure via e-mail all'indirizzo: [clinical.trial@ioveneto.it](mailto:clinical.trial@ioveneto.it)

Ricevuta l'adesione, il Centro Clinico verrà abilitato per la randomizzazione dei pazienti e gli verranno comunicate le modalità per l'arruolamento.



**Centro coordinamento:** Clinica Chirurgica I—Azienda Ospedaliera, Università di Padova

- Direttore: Prof. Donato Nitti

- Responsabile scientifico: Dott. Salvatore Pucciarelli ([puc@unipd.it](mailto:puc@unipd.it) - tel: 049 8212208)

- Data Manager: Dott.sa Marta Briarava ([marta.briarava@unipd.it](mailto:marta.briarava@unipd.it) - tel: 049 8217894—fax: 049 651891)

- Qualità di vita: Dott.sa Francesca Giandomenico ([francesca.giandomenico@hotmail.it](mailto:francesca.giandomenico@hotmail.it)—tel: 049 8212082)

**Centro randomizzazione:** Sperimentazioni Cliniche e Biostatistica—Istituto Oncologico Veneto, Padova

- Responsabile: Dott. Gian Luca De Salvo

- Data Manager: Sig.ra Denise Kilmartin ([denise.kilmartin@ioveneto.it](mailto:denise.kilmartin@ioveneto.it) - tel: 049 8215704 - fax: 049 8215706)

- Statistico: Dott.sa Paola Del Bianco ([paola.delbianco@ioveneto.it](mailto:paola.delbianco@ioveneto.it) - tel: 049 8215772)

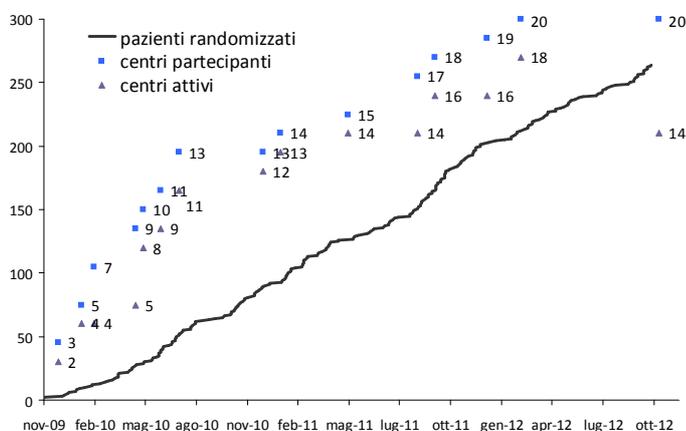
## Risultati

### Arruolamento

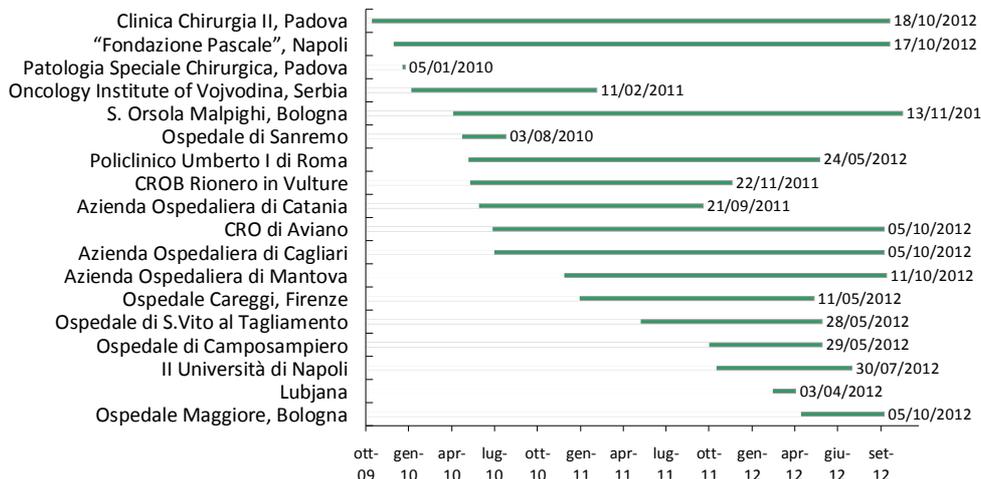
I pazienti arruolati e randomizzati da Ottobre 2009 fino al 15 Novembre '12 sono in totale 265, 131 nel braccio J-POUCH e 134 nel braccio STRAIGHT.

Nella tabella sottostante è riportata la distribuzione dei pazienti randomizzati presso ciascun centro.

Centri partecipanti	Data 1° arruolato	n. pazienti
Clinica Chirurgia II, Azienda Ospedaliera di Padova	26/10/09	28
Istituto Nazionale Tumori "Fondazione Pascale", Napoli	10/12/09	84
Patologia Speciale Chirurgica, Azienda Ospedaliera di Padova	05/01/10	1
Oncology Institute of Vojvodina, Serbia	16/02/10	14
Chirurgia Generale, S. Orsola Malpighi, Bologna	14/04/10	10
Colonproctologia, Ospedale di Sanremo	03/05/10	4
Chirurgia d'urgenza retto, Policlinico Umberto I di Roma	17/05/10	8
Chirurgia Oncologica, CROB Rionero in Vulture	20/05/10	14
Chirurgia Oncologica, Azienda Ospedaliera di Catania	07/06/10	11
Chirurgia Generale Oncologica, CRO Aviano	05/07/10	15
Chirurgia Generale, Azienda Ospedaliera di Cagliari	09/07/10	23
Chirurgia Generale, Azienda Ospedaliera di Mantova	03/12/10	13
Clinica Chirurgica, Ospedale "Careggi", Firenze	04/01/11	11
Chirurgia Generale, S. Vito al Tagliamento	12/05/11	3
Presidio Ospedaliero di Camposampiero	03/10/11	9
Policlinico, Il Università di Napoli	19/10/11	6
University Medical Centre, Lubjana	13/02/12	4
Ospedale Maggiore, AUSL di Bologna	12/04/12	7
<b>Totale</b>		<b>265</b>



Molti centri clinici Italiani ed Europei hanno aderito al progetto, ottenuto l'approvazione del proprio Comitato Etico e sono stati attivati per poter arruolare i pazienti. Il processo di attivazione si è svolto in un periodo di 2 anni e mezzo, da ottobre 2009 a marzo 2012. Attualmente, 20 centri partecipano allo studio. L'arruolamento procede con un trend costante, segno che l'interesse per il quesito clinico dello studio è sempre molto forte. Quattro centri hanno interrotto la registrazione dei pazienti da più di 1 anno e attualmente sono 14 i centri che partecipano attivamente allo studio.



## Caratteristiche dei pazienti

Le caratteristiche cliniche basali e chirurgiche, disponibili rispettivamente per 249 e 240 pazienti, risultano ben bilanciate tra i due bracci di trattamento. Circa l'80% dei pazienti è stato randomizzato durante l'intervento chirurgico. L'età media è 64 anni, il 59% dei pazienti è di sesso maschile ed il 71% ha ricevuto terapia neoadiuvante. La distanza media del tumore dal margine anale è 7.2 cm.

La laparoscopia è stata usata nel 15% dei casi, il 98% delle resezioni sono state con intento curativo (R0) e la distanza media dell'anastomosi dal margine anale è 4.5 cm.

La descrizione dettagliata delle caratteristiche dei pazienti, stratifica per braccio di trattamento, è riportata nelle tabelle 1 e 2.

Ventitre pazienti (10%) non rispettano i criteri di eleggibilità in quanto non è stata confezionata una stomia di protezione, sono stati sottoposti ad intervento di Hartmann oppure l'anastomosi è stata

eseguita manualmente. In più, 5 pazienti avevano metastasi clinicamente evidenti già alla randomizzazione.

Sette pazienti randomizzati a ricevere la ricostruzione J-pouch hanno invece avuto una ricostruzione diretta. La fattibilità della J-pouch colica, valutata nei pazienti in cui è stata confezionata un'anastomosi, è quindi attualmente stimata pari al 94%.

**Tabella 1. Caratteristiche cliniche**

N (%)	Braccio		Totale
	J-Pouch	Straight	
<b>Età</b>			
media (DS)	64.8 (10.0)	64.2 (11.3)	64.4 (10.6)
<b>Sesso</b>			
M	74 (59%)	73 (59%)	147 (59%)
F	51 (41%)	51 (41%)	102 (41%)
<b>ECOG</b>			
0-1	111 (96%)	101 (86%)	212 (91%)
2-4	5 (4%)	16 (14%)	21 (9%)
Missing	9	7	16
<b>cT</b>			
1-2	23 (19%)	21 (18%)	44 (19%)
3-4	98 (81%)	100 (83%)	198 (82%)
Missing	4	3	7
<b>cN</b>			
+	58 (49%)	60 (53%)	118 (51%)
-	60 (51%)	54 (47%)	114 (49%)
Missing	7	10	17
<b>cM</b>			
+	2 (2%)	3 (2%)	5 (2%)
-	123 (98%)	121 (98%)	244 (98%)
<b>Terapia neoadiuvante</b>			
CRT	71 (57%)	72 (58%)	143 (58%)
RT	16 (13%)	16 (13%)	32 (13%)
CT	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)
No	37 (30%)	35 (28%)	72 (29%)
<b>CEA (n=217)</b>			
media (DS)	7.2 (31.2)	5.2 (8.4)	10.8 (71.2)
<b>Distanza dal margine anale (n=249)</b>			
media (DS)	7.0 (2.3)	7.5 (2.1)	7.2 (2.2)
<b>Totale</b>	<b>125</b>	<b>124</b>	<b>249</b>

**Tabella 2. Caratteristiche chirurgiche**

N (%)	Braccio		Totale
	J-Pouch	Straight	
<b>Tipo di intervento</b>			
Chirurgia aperta	97 (81%)	92 (76%)	189 (79%)
Laparoscopia	14 (12%)	23 (19%)	37 (15%)
Convertita	4 (3%)	3 (2%)	7 (3%)
Combinata	4 (3%)	3 (2%)	7 (3%)
<b>Localizzazione</b>			
Alla riflessione	12 (10%)	13 (11%)	25 (10%)
Sotto la riflessione	107 (90%)	108 (89%)	215 (90%)
<b>Radicalità</b>			
Curativa	116 (97%)	120 (99%)	236 (98%)
Non curativa	3 (3%)	1 (1%)	4 (2%)
<b>Preparazione</b>			
SELG/PEG	63 (53%)	66 (55%)	129 (54%)
Altro	56 (47%)	55 (45%)	109 (46%)
<b>Anelli di sezione</b>			
Intatti	110 (98%)	113 (97%)	223 (98%)
Interrotti	2 (2%)	3 (3%)	5 (2%)
Missing	7	5	12
<b>Utilizzo di contour</b>			
No	61 (52%)	54 (46%)	115 (49%)
Si	56 (48%)	63 (54%)	119 (51%)
Missing	2	4	6
<b>Giorni degenza</b>			
media (DS)	12.2 (9.8)	11.2 (11.0)	11.7 (10.4)
<b>Distanza anastomosi</b>			
media (DS)	4.2 (1.9)	4.2 (1.7)	4.5 (1.8)
<b>Stomia di protezione</b>			
Ileostomia	107 (90%)	103 (85%)	210 (88%)
Colostomia	6 (5%)	14 (12%)	20 (8%)
Nessuna (Hartmann/Miles)	3 (3%)	2 (2%)	5 (2%)
Nessuna	3 (3%)	2 (2%)	5 (2%)
<b>Colon utilizzato</b>			
Sigma	25 (23%)	29 (25%)	54 (24%)
Discendente	85 (77%)	85 (75%)	170 (76%)
Missing	9	7	16
<b>Ricostruzione</b>			
j-pouch	108 (92%)	0	108 (46%)
Straight	7 (6%)	115 (98%)	122 (52%)
Hartmann/Miles	3 (3%)	2 (2%)	5 (2%)
Missing	1	4	5
<b>Anastomosi colo rettale</b>			
Manuale	3 (3%)	6 (5%)	9 (4%)
<b>Totale</b>	<b>119</b>	<b>121</b>	<b>240</b>