UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E CHIRURGIA
Il Direttore : prof. Giovanni Di Minno

Protocollo v. 01/2018

Titolo della ricerca:

La localizzazione preoperatoria in chirurgia colorettale (PLoCoS Trial)
Preoperative Localization in Colorectal Surgery (PLoCoS Trial)

PREMESSE SCIENTIFICHE

Sebbene la colonscopia sia considerata oggigiorno il gold standard per l'identificazione di lesioni colorettali [1], la sua accuratezza nella localizzazione del tumore risulta meno chiara. L'orientamento degli endoscopisti all'interno del colon è complicata dall'assenza di precisi landmarks anatomici tra il margine anale e la valvola ileocecale, risultando pertanto in una inaccurata localizzazione tumorale compresa tra l'11% ed il 21% dei pazienti [2-9].
In prospettiva dell'approccio chirurgico, però, la localizzazione e l'estensione del tumore nel colon, risultano essere fattori fondamentali per la pianificazione pre-operatoria. Infatti, in assenza di un'accurata localizzazione, potrebbe essere asportata un segmento colico sbagliato, oppure potrebbe avvenire una rimozione incompleta del tumore se i margini di resezione non sono chiari, cosa probabile con l'avvento della laparoscopia, dove non si ha un feedback tattile non essendo possibile palpare direttamente il tumore [10-14]. Inoltre, la corretta localizzazione risulta fondamentale anche per il setting di sala operatoria, soprattutto con l'avvento della chirurgia mininvasiva e robotica, dove la disposizione dello strumentario dipende dalla tipologia di intervento da eseguire.
Al fine di ridurre la possibilità di una non accurata localizzazione del tumore, possono essere utilizzati altri strumenti diagnostici. La TC, infatti, è capace di localizzare precisamente il cieco e le flessure epatica e splenica come principali landmarks anatomici del colon. Sebbene l'identificazione intraluminale del tumore potrebbe essere ostacolata dalla scarsa distensione del colon e dalla cattiva identificazione delle pareti per la presenza di materiale intestinale, la TC ha l'indubbio vantaggio rispetto alla colonscopia nella possibilità da parte dell'operatore di non essere strettamente legato ai landmarks anatomici avendo la possibilità di ricostruzioni multiplanari [15].
A nostra conoscenza, un solo studio compara l'accuratezza tra la colonscopia e la TC nel localizzare le lesioni coliche.
L'ALLaC study [16] è uno studio pilota prospettico multicentrico condotto in Gran Bretagna che confrontava l'accuratezza della colonscopia convenzionale con la TC su 364 pazienti non consecutivi.

Questo studio ha mostrato che la colonscopia localizzava lesioni colorettali in maniera erronea nel 18% dei casi, mentre la TC nel 20%. Combinando le due procedure, la localizzazione corretta avveniva nell'87,1% dei casi.
Basandoci su questi risultati, è stato progettato uno studio multicentrico italiano, con lo scopo di valutare la tecnica migliore per localizzare le lesioni neoplastiche del colon.

BIBLIOGRAFIA

1. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas JH, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CR, British Society of Gastroenterology (2010) Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). Gut 59:666–690.
2. Stanciu C, Trifan A, Khder SA (2007) Accuracy of colonoscopy in localizing colonic cancer. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 111:39–43
3. Vaziri K, Choxi SC, Orkin BA (2010) Accuracy of colonoscopic localization. Surg Endosc 24:2502–2505
4. Louis MA, Nandipati K, Astorga R, Mandava A, Rousseau CP, Mandava N (2010) Correlation between preoperative endoscopic and intraoperative findings in localizing colorectal lesions. World J Surg 34:1587–1591
5. Vignati P, Welch JP, Cohen JL (1994) Endoscopic localization of colon cancers. Surg Endosc 8:1085–1087
6. Cho YB, Lee WY, Yun HR, Lee WS, Yun SH, Chun HK (2007) Tumor localization for laparoscopic colorectal surgery. World J Surg 31:1491–1495
7. Piscatelli N, Hyman N, Osler T (2005) Localizing colorectal cancer by colonoscopy. Arch Surg 140:932 -935
8. Borda F, Jimenez FJ, Borda A, Urman J, Goni S, Ostiz M, Zozaya JM (2012) Endoscopic localization of colorectal cancer: study of its accuracy and possible error factors. Rev Esp Enferm Dig 104:512–517
9. Kim SH, Milsom JW, Church JM, Ludwig KA, Garcia-Ruiz A, Okuda J, Fazio VW (1997) Perioperative tumor localization for laparoscopic colorectal surgery. Surg Endosc 11(10):1013–1016.
10. Holzman MD, Eubanks S (1997) Laparoscopic colectomy. Prospects and problems. Gastrointest Endosc Clin N Am 7(3):525–539
11. Wexner SD, Cohen SM, Ulrich A, Reissman P (1995) Laparoscopic colorectal surgery—are we being honest with our patients? Dis Colon Rectum 38(7):723–727
12. Elarini T, Wexner SD, Isenberg GA (2015) The need for standardization of colonoscopic tattooing of colonic lesions. Dis Colon Rectum 58(2):264–267. doi:10.1097/dcr.0000000000000304
13. Johnstone MS, Moug SJ, West of Scotland Surgical Research Network (2014) The accuracy of colonoscopic localisation of colorectal tumours: a prospective, multi-centred observational study. Scott Med J 59(2):85–90. doi:10.1177/0036933014529051
14. Azin A, Saleh F, Cleghorn M, Yuen A, Jackson T, Okrainec A et al (2017). A comparison of endoscopic localization error rate between operating surgeons and referring endoscopists in colorectal cancer. Surg Endosc 31(3):1318-1326.
15. Feuerlein S, Grimm LJ, Davenport MS, Haystead CM, Miller CM, Neville AM et al (2012). Can the localization of primary colonic tumours be improved by staging CT without specific bowel preparation compared to optical colonoscopy? Eur J Radiol 81(10):2538-2542.
16. Moug SJ, Fountas S, Johnstone MS, Bryce AS, Renwick A, Chisholm LJ et al (2016). Analysis of lesion localisation at colonoscopy: outcomes from a multi-centre U.K.Study. Surg Endosc; 31(7): 2959–2967

Scopi della Ricerca:

Obiettivo primario: valutare l'accuratezza della colonscopia e dell'esame TC nella localizzazione di lesioni del colon.

Obiettivo secondario: L'obiettivo secondario dello studio è di valutare se le caratteristiche del paziente e/o della patologia (età, sesso, BMI, pregressi interventi addominali, T stage e grandezza del tumore) possono influenzare la corretta localizzazione del tumore.

Disegno Sperimentale: Studio Osservazionale Multicentrico Prospettico

Procedure dello studio:

Saranno arruolati consecutivamente tutti i pazienti sottoposti a colonscopia e a esame TC per la localizzazione tumorale e sarà registrata la localizzazione separatamente per ogni procedura.
La localizzazione tramite TC e colonscopia saranno confrontate tra loro utilizzando come riferimento la localizzazione tumorale intraoperatoria.

All'interno di tale studio possono essere inclusi nello studio tutti i pazienti con età maggiore di 18 anni, capaci di esprimere valido consenso informato, con diagnosi di tumore maligno del colon confermato istologicamente, che verranno sopposti ad intervento chirurgico in elezione di resezione colica. Verranno esclusi i pazienti minorenni, i pazienti incapaci di fornire valido consenso informato e coloro che non completeranno l'esame colonscopico per rifiuto, o che saranno sottoposti ad esame colon-TC. Saranno infine esclusi i pazienti con localizzazione del tumore nel retto.

Ogni paziente sarà sottoposto a colonscopia diagnostica ed alla TC per la localizzazione del tumore, come da normale pratica clinica.
Per ogni paziente, al momento della pre-ospedalizzazione, verranno poi raccolti dati antropometrici ed anagrafici (sesso, altezza, peso, BMI) e dati relativi a pregressi interventi addominali (nello specifico verrà valutato se il/la paziente era stato precedentemente sottoposto a chirurgia resettiva del colon). Verranno poi raccolti i dati relativi all'esame endoscopico (localizzazione del tumore, toilette intestinale, tipo di strumento utilizzato, compliance del paziente, "tumor size", valicabilità del tumore da parte dello strumento) ed all'esame radiologico (localizzazione del tumore).
Riguardo la localizzazione, nello specifico il colon verrà diviso in 7 parti, distinguendo tra:

- giunzione retto sigma (limite tra ultima valvola di Houston e primo tratto del sigma)
- sigma: segmento tortuoso tra 40 e 15 cm dall'ano (ultima valvola di Houston);
- colon discendente: segmento rettilineo tra 10 cm dalla curva della flessura splenica e 55 cm dall'ano (in uscita);
- flessura splenica: sezione compresa tra i 10 cm prima e dopo la curvatura splenica, con l'inizio della forma triangolare delle haustrae;
- colon trasverso: tra 10 cm distalmente all'impronta epatica e 10 centimetri prossimalmente alla curvatura splenica;
- flessura epatica: tra i 10 cm prossimali e i 10 cm distali all'impronta epatica;
- colon ascendente: tratto compresso tra i 10 cm prossimali all'impronta epatica e la valvola ileocecale;
- cieco: segmento colico limitato dalla valvola ileocecale e dal fondo del cieco con l'orifizio dell'appendice.

Ogni paziente costituirà il suo proprio controllo.

La localizzazione colonscopica verrà eseguita da un endoscopista esperto (che esegua almeno 500 colonscopie annue), che misurerà la distanza del tumore in cm dal margine anale, in uscita dello strumento. Inoltre, l'endoscopista dovrà indicare il tratto di colon sede della neoplasia distinguendo tra: giunzione retto-sigma, sigma, colon discendente, flessura splenica, colon trasverso, flessura epatica, colon ascendente, cieco.

L'esame TC dovrà essere eseguito da un radiologo esperto (che esegua almeno 300 esami TC all'anno) con apparecchiature multistrato a 64 canali o superiori.

Deve essere eseguito uno "scout" di tutto l'addome e la pelvi e successivamente uno studio TC multifasico comprendente una fase senza contrasto ed una fase venosa dopo somministrazione di mdc iodato ev; i pazienti devono inoltre assumere 1 litro di acqua per os circa un'ora prima dell'esame.

Sia la fase senza contrasto che la scansione post-contrastografica devono essere eseguite su tutto l'addome e la pelvi comprendendo tutto il colon; i parametri di scansione devono prevedere una collimazione di acquisizione compresa tra 1 e 1,5 mm ed un intervallo di ricostruzione compreso tra 0,5 ed 1,5 mm. La fase di studio venosa deve essere eseguita tra gli 80 ed i 90 secondi dall'inizio della somministrazione del mdc, circa 40 s dopo il termine dell'iniezione del mdc.

In tutti i pazienti deve essere impiegato un software di gestione automatica e controllo della dose di radiazioni erogata ai pazienti.

Il mezzo di contrasto utilizzato per venam deve essere ad alta concentrazione di Iodio ($\geq$ 320 mgI/ml) e deve essere somministrato attraverso un accesso venoso a livello di un arto superiore tramite iniettore automatico a un flusso di 3 ml/sec, in quantità proporzionale al peso del paziente (rapporto peso/ml di mdc di circa 1/1,5-1,75). L'iniezione di mdc ev deve essere seguita da un'iniezione di soluzione fisiologica pari a circa il 30% del volume di contrasto iniettato, sempre tramite iniettore automatico a un flusso di 3ml/sec.

Scansioni integrative devono essere eseguite in casi selezionati, in particolare in pazienti già sottoposti a intervento chirurgico del colon, soprattutto in casi di resezioni segmentarie, deve essere eseguita una scansione in fase arteriosa con i medesimi parametri succitati ma con un sistema di "bolus tracking" con ROI posizionata a livello dell'aorta addominale all'altezza dell'origine del tripode celiaco e soglia di opacizzazione aortica pari a circa 100 UH in più del valore basale medio.

Il radiologo dovrà indicare il tratto di colon sede della neoplasia distinguendo tra: sigma, colon discendente, flessura splenica, colon trasverso, flessura epatica, colon ascendente, cieco.

Nel caso in cui l'esame colonscopico o TC venga eseguito al di fuori del centro partecipante allo studio (ad esempio privatamente), si soprassiederà dal ripetere l'esame endoscopico (vista l'invasività) o la TC (per il numero di radiazioni), sebbene il radiologo del centro arruolante sia invitato a rivedere le immagini, riportando pertanto il tratto secondo lui interessato dalla neoplasia, seppur discordante rispetto al referto. Inoltre le immagini TC dovranno essere inviate al Centro Coordinatore, dove verranno analizzate in cieco dal radiologo, rendendo pertanto centralizzata l'analisi.

La localizzazione della lesione verrà infine identificata durante l'atto chirurgico. Il chirurgo dovrà indicare il tratto di colon sede della neoplasia distinguendo tra: giunzione retto-sigma, sigma, colon discendente, flessura splenica, colon trasverso, flessura epatica, colon ascendente, cieco.

Ad ogni paziente verrà richiesto consenso informato scritto per la partecipazione volontaria allo studio e per il trattamento dei dati personali.

CRITERI DI INCLUSIONE

- neoplasia maligna singola o multipla a localizzazione nel colon
- età >18 anni
- valido consenso informato

CRITERI DI ESCLUSIONE

- età <18 anni
- incapacità di fornire valido consenso informato
- rifiuto al completamento dell'esame colonscopico
- pazienti sottoposti ad esame colon-TC
- tumore a localizzazione nel retto

OBIETTIVO

L'obiettivo primario dello studio è di valutare l'accuratezza della colonscopia e dell'esame TC nella localizzazione di lesioni del colon. L'obiettivo secondario dello studio è di valutare se le caratteristiche del paziente e/o della patologia (età, sesso, BMI, pregressi interventi addominali, T stage e grandezza del tumore) possono influenzare la corretta localizzazione del tumore.
L'analisi statistica verrà eseguita con il programma SPSS 20.0. Assumendo una percentuale di corretta localizzazione delle neoplasie colorettali pari circa all'85% e ritenendo clinicamente rilevante una differenza tra due metodiche diagnostiche (TC e colonscopia) del 3%, una numerosità campionaria di 1242 soggetti consentirà di evidenziare tale differenza, se realmente presente, con una potenza dell'80% e un livello di significatività a due code del 5%. Tale numerosità si basa sull'utilizzo di un test di McNemar per outcomes dicotomici nel caso di popolazioni dipendenti e assume un valore (cautelativo) della correlazione tra le due metodiche pari a 0.5. Verrà eseguita inoltre un'analisi multivariata per escludere qualsiasi bias correlato alle caratteristiche del paziente e della neoplasia.

Potenziali rischi delle procedure utilizzate nella sperimentazione:
nessun rischio aggiuntivo oltre a quelli correlati alla normale pratica clinica

Fondi totali

Previsione di fondi per spese inerenti alla ricerca aggiuntive a quelle per la pratica clinica

Nessun fondo aggiuntivo è necessario per tale ricerca

Modello B
Indicare se premio, compenso o rimborso spese

Data 29/10/18

Firma leggibile .....

Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Direttore
Prof. G. Di Minno
Via S. Pansini, 5
80131 NAPOLI
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E CHIRURGIA