

Codice dello studio: **SIRENA** (Studio Ipertermia REtrospettivo NAzionale)
**Studio osservazionale multicentrico retrospettivo sulla Chemioterapia Ipertermica
Intraperitoneale nel carcinoma avanzato dell'ovaio**
Studio Osservazionale Retrospettivo

Autori: Pierandrea De Iaco, Anna Myriam Perrone

Documento: Protocollo

Versione: Finale del 24 Dicembre 2012

Numero di pagine: 7

Introduzione

La chirurgia radicale associata alla chemioipertermia endoperitoneale è considerata una metodica particolarmente interessante per il trattamento del carcinoma ovarico avanzato. L'interesse è suscitato da: 1. Superiorità della chemioterapia intraperitoneale rispetto alla terapia sistemica (Markman M J Clin Oncol. 2001 Feb 15;19(4):1001-7); 2. Superiorità della chirurgia radicale con residuo tumorale assente (Bristow RE, J Clin Oncol. 2002 Mar 1;20(5):1248-59). Attualmente non esistono dati solidi della superiorità della chirurgia radicale associata alla chemioterapia ipertermica intraperitoneale (HIPEC) per vari fattori:

1. Assenza di casistiche di adeguata numerosità
2. Assenza di studi prospettici randomizzati
3. Assenza di studi con gruppi numerosi ed omogenei.

In considerazione della mancanza di dati provenienti da studi prospettici randomizzati (attualmente in fase di preparazione e quindi non disponibili per almeno i prossimi 3-4 anni) riteniamo che sia interessante e opportuno proporre uno *studio retrospettivo multicentrico italiano* che coinvolga il maggior numero di centri che hanno un'esperienza e una casistica adeguata nel trattamento con HIPEC e chirurgia radicale del carcinoma ovarico; tale studio potrebbe **ottenere in poco tempo un risultato di livello qualitativo elevato** grazie a: 1. Ampia casistica complessiva; 2. Accurato e omogeneo raggruppamento dei pazienti in uno dei momenti della storia naturale con specifica analisi della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza totale.

Obiettivi

Obiettivo dello studio è valutare come il trattamento con HIPEC associato a chirurgia radicale impatta sulla sopravvivenza delle pazienti trattate per carcinoma ovarico avanzato, in termini di sopravvivenza libera da progressione della malattia (Progression Free Survival, PFS) e sopravvivenza totale (Overall Survival, OS).

Disegno dello studio

Studio osservazionale multicentrico retrospettivo.

Verranno prese in considerazione le pazienti sottoposte a debulking chirurgico per carcinoma avanzato dell'ovaio e successivamente sottoposte ad HIPEC come trattamento off label, nei vari centri partecipanti allo studio in un periodo compreso da Gennaio 1998 a Dicembre 2011.

Le pazienti verranno divise in 8 gruppi relativi ai vari momenti della somministrazione dell'HIPEC (vedi Figura 1)

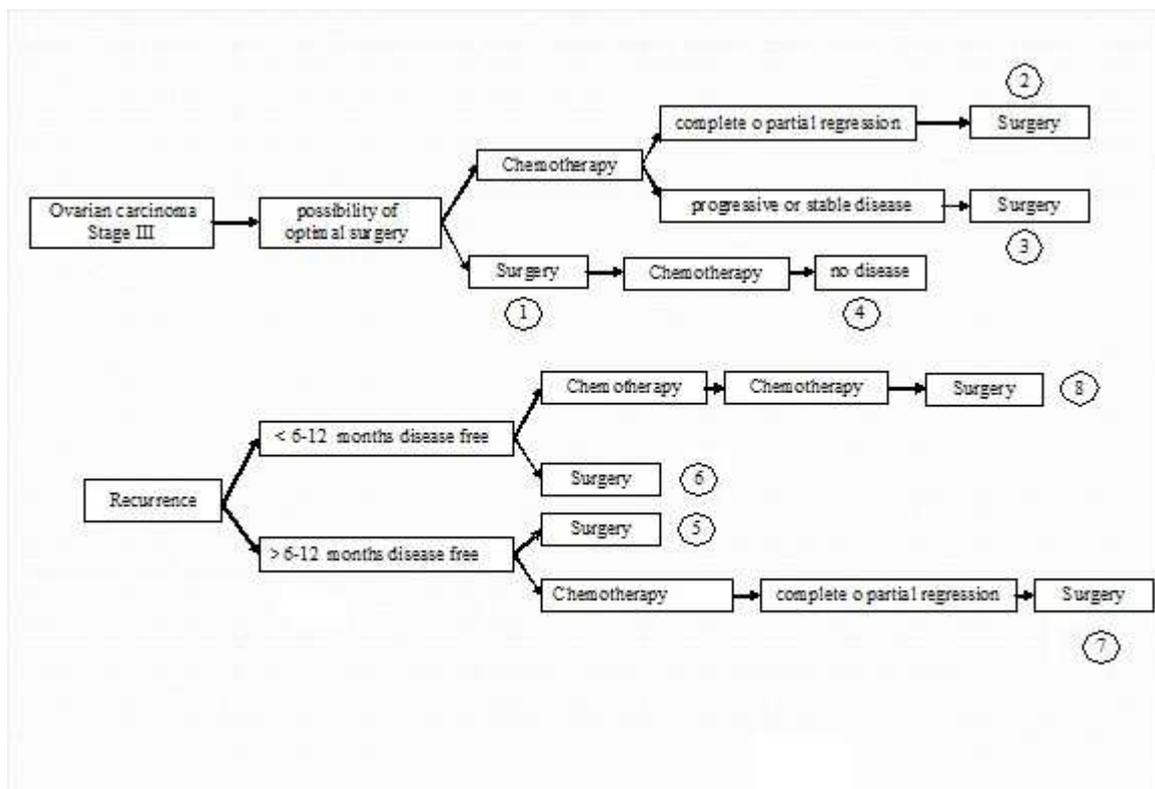


Figura 1

TIMING del trattamento HIPEC:

- 1. Up-front: Al momento del trattamento primario, quando si è ottenuta una citoriduzione ottimale**
- 2. Al momento della chirurgia di intervallo post chemioterapia neoadiuvante con risposta alla terapia (risposta: Complete Response – Partial Response)**
- 3. Al momento della chirurgia di intervallo post chemioterapia neoadiuvante con assente risposta alla terapia (risposta: Stable Disease – Progressive Disease)**
- 4. Al momento della terapia di consolidamento, cioè a seguito di una risposta patologica**

completa dopo terapia iniziale, come confermato da un second-look chirurgico

- 5. Prima recidiva ad almeno 6 mesi dal termine del trattamento primario con chirurgia immediata con HIPEC**
- 6. Prima recidiva a meno di 6 mesi dal termine del trattamento primario con chirurgia immediata con HIPEC**
- 7. Prima recidiva ad almeno 6 mesi dal termine del trattamento primario, sottoposta a chemioterapia seguita da chirurgia con HIPEC**
- 8. “Salvage therapy”: chirurgia e HIPEC dopo ennesima linea di chemioterapia oppure ennesima recidiva**

Verranno considerati per ogni paziente tutte le seguenti variabili:

- Variabili preoperatorie: data di nascita, età all'intervento, data di prima diagnosi, ASA score, tipo istologico, grado, peso, altezza, BMI, Ca125, ascite, PCI preoperatorio, PSS (Previous Surgical Score), chemioterapia neoadiuvante, n° cicli NACT, interventi chirurgici, chemioterapia adiuvante, n° cicli ACT, altre linee di terapia, giorni tra ultima somministrazione di chemioterapia e HIPEC, data di recidiva, intervallo libero dalla malattia, TIMING della somministrazione HIPEC.
- Variabili intraoperatorie: data HIPEC, isterectomia, annessiectomia bilaterale, omentectomia, peritonectomia delle cupole diaframmatiche, peritonectomia pelvica, asportazione piccolo omento, splenectomia, colecistectomia, resezione glissoniana, gastrectomia parziale, sigmoidectomia, colectomia destra, colectomia totale, resezione del tenue, appendicectomia, linfadenectomia pelvica, lombo aortica e inguinale, anastomosi colo-rettale, Hartmann, ileo/colostomia di protezione, tempi operatori, tipo di HIPEC (aperta/chiusa/semichiusa), farmaci di infusione, dosi dei farmaci, quantità di perfusato, durata della perfusione, tipo di macchina, diffusione della neoplasia, PCI residuo e CC.
- Variabili postoperatorie: coinvolgimento linfonodale, parenchimale ed extra-addominale all'istologico, giorni di permanenza in UTI, giorni di ricovero, morte intraoperatoria, reinterventi, complicanze post-operatorie, chemioterapia adiuvante post-HIPEC, n° cicli, giorni tra HIPEC e prima somministrazione del farmaco, recidiva post-hipec, data della recidiva, trattamento della recidiva, data di ultimo follow-up, stato attuale, data del decesso, PFS e OS.

Criteri di inclusione:

1. Pazienti affette da carcinoma ovarico epiteliale e sottoposte a chirurgia radicale e HIPEC
2. Età > 18 anni
3. Consenso informato alla partecipazione dello studio

Criteri di esclusione:

1. Istologia dubbia o diversa dal carcinoma ovarico epiteliale
2. Assenza di dati clinici che definiscano in maniera adeguata il timing dell'intervento
3. Disponibilità dei dati di follow-up di meno di 12 mesi

Dimensione del campione:

Vengono prese in considerazione tutte le pazienti che corrispondano ai criteri di inclusione sottoposte a debulking chirurgico per carcinoma avanzato dell'ovaio e successivamente sottoposte ad HIPEC presso i centri partecipanti allo studio da Gennaio 1998 a Dicembre 2011. Al fine di includere casistiche omogenee e di centri esperti si richiede che ogni centro partecipante fornisca almeno 10 casi.

Qualità e quantità dei dati che devono essere disponibili nella cartella clinica del paziente:

1. Variabili preoperatorie: notizie su precedenti trattamenti chirurgici e chemioterapici, diagnosi istologica di carcinoma ovarico, stadio avanzato (Figo III o IV) o recidiva.
2. Variabili intraoperatorie: valutazione intraoperatoria della diffusione della malattia, residuo post-operatorio, tipo di chemioterapico utilizzato per la perfusione HIPEC
3. Variabili postoperatorie: follow-up (TC e Ca125) di minimo 12 mesi

Gestione Consenso Informato:

Alle pazienti sarà richiesto di esprimere il proprio consenso informato nel corso di una visita di controllo nell'ambito del normale percorso assistenziale. Sarà necessario utilizzare anche dati delle pazienti che non hanno dato il consenso perché decedute o non rintracciabili, in quanto il mancato coinvolgimento di questa popolazione ridurrebbe il campione arruolabile producendo conseguenze negative per lo studio in termini di significatività dei risultati. Pertanto, nel caso di pazienti decedute o non rintracciabili all'esito di ogni possibile sforzo compiuto per rintracciarle, sulla base dell'Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali utilizzati per scopi di ricerca scientifica emanato dal Garante della Privacy in data 1 Marzo 2012 (G.U. n. 72 del 26 marzo 2012), si procederà al trattamento dei dati personali in assenza di consenso.

Gestione dei dati ed analisi statistica:

I dati saranno analizzati in maniera anonima. Le pazienti saranno stratificate nei vari gruppi corrispondenti agli 8 momenti corrispondenti alla storia naturale della malattia; per ogni gruppo verranno analizzate PFS e OS correlandole con tutte le variabili pre, intra e post operatorie. I risultati che provengono da questo studio verranno confrontati con i dati già presenti in letteratura.

Confidenzialità delle informazioni raccolte:

I dati verranno raccolti in modo anonimo, attribuendo ad ogni paziente un numero progressivo.

Il Promotore dello studio ed il centro di sperimentazione risultano titolari del trattamento dei dati personali ciascuno per quanto di competenza. Il responsabile del trattamento è lo Sperimentatore Principale del centro.

I dati emersi dalle analisi svolte saranno elaborati con metodi statistici per ricavarne le informazioni che costituiscono lo scopo della ricerca. Avranno perciò accesso ai dati il Responsabile dello studio e i suoi Collaboratori, che saranno comunque vincolati dall'obbligo di confidenzialità e di trattamento dei dati stessi in base alle norme vigenti. Gli addetti al monitoraggio e alla verifica, il Comitato Etico e le Autorità regolatorie potranno accedere direttamente alla documentazione medica per verificare le procedure dello studio e/o i dati, nella misura prevista dalle norme vigenti.

I dati saranno archiviati in forma anonima e identificati in base al numero di codice e alle iniziali.

I risultati dello studio costituiranno il materiale per una pubblicazione scientifica, ma anche in questo lavoro i dati saranno riportati in forma anonima.

Risultati attesi:

Da questo studio ci aspettiamo che l'aggiunta della HIPEC alla chirurgia radicale possa aumentare la PFS e OS nelle pazienti affette da carcinoma ovarico nei vari timing del malattia.