

INDICAZIONI E RISULTATI PERIOPERATORI DELLA CHIRURGIA PER ADENOCARCINOMA
DUTTALE DEL PANCREAS NEI CENTRI AD ALTO, MEDIO E BASSO VOLUME IN ITALIA:
STUDIO RETROSPETTIVO MULTICENTRICO

ACRONIMO: CHIR_PDAC

PROTOCOL VERSION: 1.0 - 21/10/2021

PRINCIPAL INVESTIGATOR: PROF. STEFANO CRIPPA

1

STAFF MANAGEMENT DEL PROGETTO E SOCIETÀ SCIENTIFICHE :

PROF. MASSIMO FALCONI

DR. GIULIO BELFIORI

DR.SSA FRANCESCA ALEOTTI

PROF. RICCARDO CASADEI

AICEP – ASSOCIAZIONE ITALIANA CHIRURGIA EPATOBILIO PANCREATICA

SICO – SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA ONCOLOGICA

AISP - ASSOCIAZIONE ITALIANA STUDIO PANCREAS

Pagina Firme

Massimo Falconi

Professore Ordinario di Chirurgia Generale Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Direttore UO Chirurgia del Pancreas Ospedale San Raffaele, Milano

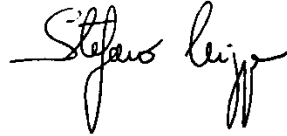


3/11/2021

Stefano Crippa (PI)

Professore Associato di Chirurgia Generale Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

UO Chirurgia del Pancreas Ospedale San Raffaele, Milano



21/10/2021

2

1 SOMMARIO

2	Introduzione e Background	4
3	Obiettivi e endpoints dello studio	6
3.1	Endpoints.....	6
3.1.1	Endpoint primario	6
3.1.2	Endpoint secondari	6
4	Materiali e Metodi.....	7
4.1	Variabili da raccogliere	7
4.2	Criteri di inclusione.....	9
5	Analisi statistiche	9
5.1	Calcolo del sample size.....	9
5.2	Analisi statistica.....	9
6	Gestione Dati	10
7	Riservatezza Dei Dati	10
7	Aspetti etici e Consenso Informato.....	11
8	ASPETTI ECONOMICI ED ASSICURATIVI.....	11
9	PROPRIETA' DEI DATI E MODALITA' DI PUBBLICAZIONE	12
10	Bibliografia	13

2 INTRODUZIONE E BACKGROUND

La chirurgia resettiva pancreatica per adenocarcinoma duttale è una chirurgia complessa gravata da significativa morbilità e da un rischio di potenziale mortalità postoperatoria. Nell'ultima decade numerosi studi hanno dimostrato una correlazione tra volumi di chirurgia/anno e rischio di complicanze e mortalità postoperatoria. Balzano et al. ha dimostrato una mortalità del 12.4 % negli ospedali a "basso volume" (meno di 5 duodenocefalopancreasectomie/anno) a fronte di una mortalità del 2.6 % nei centri ad altissimo volume (80 o più duodenocefalopancreasectomie/anno) [1]. Questo dato è stato successivamente confermato da altri studi condotti sia in Italia che all'estero [2-4] sottolineando che la centralizzazione dei pazienti in centri ad alto volume riduce il rischio di mortalità postoperatoria. Anche il ruolo dell'attività chirurgica del singolo chirurgo (volume di resezioni/anno) ha un impatto nel definire il rischio di morbilità e mortalità postoperatoria [5,6], con un possibile ruolo "protettivo" non solo da parte di un alto volume di chirurgia pancreatica/chirurgo/anno, ma anche di una pregressa attività chirurgica in un centro ad alto volume e di un alto volume di chirurgia complessa/chirurgo/anno non solo pancreatica (es. chirurgia epatica o del tratto digestivo superiore) [5-8].

Nel 2016 è stato pubblicato un articolo con una proposta per definire dei criteri minimi di accreditamento per i centri di chirurgia del pancreas [9]. In questo lavoro sono stati definiti non solo un volume minimo di 50 resezioni/anno (di cui almeno 30 duodenocefalopancreasectomie), ma anche le infrastrutture richieste (radiologia, radiologia interventistica h24, endoscopia, anestesia / rianimazione). Veniva anche suggerita la possibilità di iniziare collaborazioni tra centri a basso ed alto volume [9,10].

La gestione dei pazienti con adenocarcinoma duttale è diventata progressivamente più complessa richiedendo una crescente esperienza per quanto concerne la diagnosi e la stadiazione preoperatoria (neoplasie resecabili, borderline resecabili anatomiche e biologiche, localmente avanzate e metastatiche), l'utilizzo di chemioterapia/chemioradioterapia neoadiuvante, e il successivo iter chirurgico (chirurgia resettiva ad intento radicale, chirurgia resettiva ad intento palliativo/resezione R2, chirurgia palliativa).

Data l'assenza di una politica di centralizzazione dei pazienti verso i centri ad alto volume, la scelta dell'ospedale dove ricevere le cure e un eventuale intervento viene lasciata in gran parte al paziente e alla sua famiglia. Tale decisione può risentire di molteplici fattori anche di carattere economico e geografico [11,12]. Pertanto un numero significativo di pazienti viene sottoposto a pancreatemia per adenocarcinoma al di fuori dei centri ad alto/altissimo volume, con risultati perioperatori

soddisfacenti soprattutto in pazienti ben selezionati e in presenza di adeguate risorse strutturali [13].

Infine, COVID-19 ha impattato pesantemente sull'erogazione di servizi sanitari e sulla capacità degli ospedali di ricoverare e sottoporre a trattamento medico-chirurgico elettivo i pazienti affetti anche da cancro durante le fasi di maggiore intensità pandemica e nelle zone a maggior rilevanza epidemiologica dell'infezione da SARS-CoV-2.

3 DISEGNO, OBIETTIVI E ENDPOINTS DELLO STUDIO

L'obiettivo di questo studio multicentrico, osservazionale, retrospettivo è analizzare le indicazioni a chirurgia, la tipologia di intervento chirurgico, le caratteristiche del decorso postoperatorio in termini di morbilità, reintervento, nuovo ricovero e mortalità postoperatoria a 90 giorni in pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico nei centri chirurgici italiani a basso-medio-alto/altissimo volume per chirurgia pancreaticata nel periodo Gennaio 2018-Dicembre 2020.

3.1 ENDPOINTS

3.1.1 Endpoint primario

L'endpoint primario dello studio è la valutazione della mortalità a 90 giorni

3.1.2 Endpoint secondari

Gli endpoint secondary dello studio sono:

- Volumi di chirurgia resettiva/palliativa/esplorativa
- Indicazione alla chirurgia upfront
- Indicazioni alla chirurgia dopo terapia neoadiuvante con definizione della stessa
- Tipo di intervento chirurgico
- R status (R0-R1-R2)
- Numero linfonodi asportati/numero linfonodi positivi
- Dettaglio delle complicanze postoperatorie secondo Clavien-Dindo
- Causa della mortalità postoperatoria
- Reintervento e sua indicazione
- Trattamento angiografico postoperatorio
- Trattamento endoscopico postoperatorio
- Durata del ricovero
- Valutazione utilizzo terapia intensiva
- Nuovo ricovero (re-admission) e sua causa

4 MATERIALI E METODI

Studio retrospettivo multicentrico in cui verranno raccolti i dati relativi all'endpoint primario e agli endpoint secondari nei pazienti sottoposti a resezione pancreatica tra il Gennaio 2018 e il Dicembre 2020 in ospedali italiani definiti come centri a basso-intermedio-alto-altissimo volume, così definiti:

1-centro a basso volume: 1-10 resezioni pancreatiche/anno

2-centro a volume intermedio:11-50 resezioni pancreatiche/anno

3-centro ad alto volume: 51-100 resezioni pancreatiche/anno

4-centro ad altissimo volume: più di 100 resezioni pancreatiche/anno

4.1 VARIABILI DA RACCOGLIERE

Ogni centro partecipante dovrà fornire al Promotore queste informazioni /relative al centro:

- numero di chirurghi che effettuano da primo operatore resezioni pancreatiche
- numero interventi eseguiti per adenocarcinoma pancreatico e più nello specifico numero interventi resettivi, numero interventi palliativi, numero interventi esplorativi
- training o pregressa attività clinico-chirurgica in un centro ad alta/altissima attività di chirurgia del pancreas, chirurgia epato-bilio-pancreatica o trapianti
- presenza TC, RM
- presenza angiografia h24
- presenza endoscopia h24
- presenza di endoscopia avanzata (ERCP, drenaggio raccolte per via endoscopica) o collaborazione con centro esterno
- presenza terapia intensiva h24
- adesione programma ERAS
- presenza anatomia patologica in sede
- presenza meeting multidisciplinare dedicato alla patologia pancreatica o epato-bilio-pancreatica (indicare gli specialisti presenti)
- interruzione o riduzione dell'attività chirurgica durante a causa dell'emergenza sanitaria COVID-19 (specificare periodo e entità)
- collaborazione con centro ad alto/altissimo volume (es. discussione collegiale dei casi – centralizzazione dei casi complessi – chirurgo da centro ad alto volume)

Per ogni paziente verranno richiesti i seguenti dati:

- demografica (sesso, età)
- sintomi alla diagnosi
- ittero alla diagnosi
- palliazione dell'ittero si/no
- modalità di palliazione dell'ittero (endoscopica stent plastico, endoscopica stent metallico, percutanea)
- conferma diagnostica istologica o citologica preoperatoria si/no
- valore bilirubina totale e diretta pre chirurgia (mg/dl)
- ASA score
- comorbilità maggiori (descrivere quali)
- CA 19.9
- stadiazione clinico-radiologica preoperatoria (resecabile, borderline anatomico, borderline biologico, localmente avanzato, metastatico)
- chemioterapia neoadiuvante si/no specificando tipologia e se possibile durata
- tipo di intervento esplorativo/palliativo (derivativa gastrica, biliodigestiva) versus resettivo (DCP, Whipple, splenopancreasectomia)
- Intervento mininvasivo si/no (specificare se laparoscopico o robotico)
- durata della chirurgia (se possibile con perdite ematiche)
- esecuzione di esame istologico trancia di sezione pancreatica intraoperatoria si/no
- esito trancia di sezione intraoperatoria al criostato
- esito della trancia di sezione ad esame definitivo
- allargamento intraoperatorio a pancreasectomia totale (per status trancia, per rischio complicanze, perché associato a resezione vascolare, per motivi tecnici)
- trasfusioni si/no
- risveglio protetto in terapia intensiva si/no (se si specificare durata della degenza in terapia intensiva)
- complicanze si/no (specificare secondo classificazione Clavien-Dindo)
- fistola pancreatica si/no (se si classificare secondo ISGPF)
- DGE si/no (se si classificare secondo ISGPS)
- emorragia postop (se si specificare giornata postop, classificazione secondo ISGPS e trattamento)
- raccolte intra-addominali si/no (se si specificare trattamento: chirurgico, radiologico, endoscopico)

- necessità di trasferimento in terapia intensiva si/no (se si specificare motivo e durata del ricovero)
- re-intervento si/no (se si specificare giornata postop, motivazione e tipologia reintervento)
- nuovo ricovero dopo la dimissione si/no (se si specificare motivazione e durata, eventuali procedure invasive o trattamenti effettuati e esito)
- decesso a 90 giorni si/no (se si specificare la motivazione)
- decesso oltre i 90 giorni per motivazioni correlate all'intervento chirurgico

4.2 CRITERI DI INCLUSIONE

- Pazienti con una diagnosi di adenocarcinoma duttale del pancreas sottoposti a resezione pancreatica tra il Gennaio 2018 e il Dicembre 2020 in ospedali italiani, definiti come centri a basso-intermedio-alto-altissimo volume.
 - 1-centro a basso volume: 1-10 resezioni pancreatiche/anno
 - 2-centro a volume intermedio:11-50 resezioni pancreatiche/anno
 - 3-centro ad alto volume: 51-100 resezioni pancreatiche/anno
 - 4-centro ad altissimo volume: più di 100 resezioni pancreatiche/anno
- Consenso informato

5 ANALISI STATISTICHE

5.1 CALCOLO DEL SAMPLE SIZE

Presso il centro promotore Ospedale San Raffaele, verranno arruolati 430 pazienti. In totale, prevediamo di arruolare circa 3000 pazienti.

5.2 ANALISI STATISTICA

Verranno presentate le principali statistiche descrittive, per tipologia di centro. Appropriati modelli di regressione verranno applicati per studiare l'impatto delle scelte chirurgiche e delle tipologie di intervento sugli outcomes a breve e a lungo periodo, nei vari centri chirurgici.

6 GESTIONE DATI

I dati verranno raccolti dalle cartelle cliniche all'interno di un database elettronico (file excel), protetto da password elettronica e custodito all'interno di elaboratore computerizzato con accesso limitato allo staff dello studio.

Responsabilità per la raccolta dei dati

La raccolta dei dati è di responsabilità dello staff coinvolto nella sperimentazione clinica sotto la supervisione dello Sperimentatore Principale dello studio. Durante lo svolgimento dello studio, lo Sperimentatore deve mantenere una documentazione completa e accurata.

Documenti clinici e archiviazione dei dati

Lo sperimentatore deve mantenere un sistema di archivio comprensivo e centralizzato specifico ("Study Master File") dei documenti clinici legati alla sperimentazione.

Tutti i dati e i documenti inerenti la ricerca saranno custoditi e protetti da accessi non autorizzati nel Trial Master File dello studio.

Trasferimento dati

A tutti i centri verrà inviato un file excel, protetto da password, che dovrà essere restituito completo di tutte le informazioni richieste, al centro Promotore.

7 RISERVATEZZA DEI DATI

Le informazioni relative ai soggetti dello studio saranno tenute riservate e gestite secondo le disposizioni in materia (D.L.196/30 giugno 2003 e s.m.i. e regolamento UE 679/2016; Linee Guida del Garante della Privacy del 24/07/2008).

Ad ogni paziente sarà assegnato un codice identificativo ed i dati raccolti nel corso dello Studio, ad eccezione del nominativo, saranno registrati, elaborati e conservati unitamente a tale codice, all'età, al sesso, al peso, alla statura ed a tutti i dati anamnestici, clinici, patologici e di follow-up relative al paziente.. Soltanto il medico dello studio ed i soggetti autorizzati potranno collegare il codice al nominativo e non forniranno a terzi i dati dei pazienti inseriti nello studio.

8 ASPETTI ETICI E CONSENSO INFORMATO

Il Promotore garantisce che il presente studio verrà condotto solo previa approvazione dei Comitati Etici di riferimento.

Lo studio sarà condotto in accordo a quanto riportato nel protocollo e seguendo i principi della versione ultima della Dichiarazione di Helsinki, le linee guida Good Clinical Practice (GCP).

Tutti i pazienti verranno informati nelle modalità più esaustiva possibile riguardo tutti gli aspetti concernenti lo studio in una lingua e in termini ad essi totalmente comprensibile. Prima della partecipazione del paziente si acquisirà un consenso informato scritto specifico dello studio.

Il modulo di consenso informato firmato e datato sarà archiviato nel file dello studio; una copia del consenso sarà consegnata a ciascun soggetto partecipante.

Gli sperimentatori coinvolti eseguiranno lo studio in accordo con il presente protocollo e le GCP in vigore.

8 ASPETTI ECONOMICI ED ASSICURATIVI

Lo studio è di natura no profit e non riceve finanziamenti. Non sono previsti costi aggiuntivi per la raccolta e le analisi dei dati. Data la natura osservazionale dello studio proposto, non è necessaria una copertura assicurativa.

9 PROPRIETA' DEI DATI E MODALITA' DI PUBBLICAZIONE

I dati ed i risultati generati dallo studio sono di proprietà di IRCCS Ospedale San Raffaele.

I risultati dello studio saranno resi pubblici in forma anonima mediante presentazioni congressuali e pubblicazioni scientifiche. In nessun caso è prevista la pubblicazione di dati che consentono il riconoscimento del paziente.

I risultati di questo studio saranno sottomessi a riviste nazionali ed internazionali; i poster e le comunicazioni orali saranno sottomessi a congressi nazionali ed internazionali. Tutte le pubblicazioni e le comunicazioni riguardanti lo studio saranno preventivamente approvati dal PI.

Gli Sperimentatori Principali sono responsabili della preparazione di un report annuale sullo studio clinico da inviare al Comitato Etico di riferimento ed il Promotore è responsabile della preparazione di un report finale sullo studio clinico. Dopo che i dati saranno completamente analizzati, saranno comunicati, in forma anonima, a tutti i ricercatori coinvolti nello studio.

10 BIBLIOGRAFIA

- 1. Balzano G, Zerbi A, Capretti G, Rocchetti S, Capitanio V, Di Carlo V. Effect of hospital volume on outcome of pancreaticoduodenectomy in Italy. *Br J Surg*. 2008 Mar;95(3):357-62
- 2. Balzano G, Capretti G, Callea G, Cantù E, Carle F, Pezzilli R. Overuse of surgery in patients with pancreatic cancer. A nationwide analysis in Italy. *HPB (Oxford)*. 2016 May;18(5):470-8.
- 3. Latenstein AEJ, Mackay TM, van der Geest LGM, van Eijck CHJ, de Meijer VE, Stommel MWJ, Vissers PAJ, Besselink MG, de Hingh IHJT; Dutch Pancreatic Cancer Group. Effect of centralization and regionalization of pancreatic surgery on resection rates and survival. *Br J Surg*. 2021 Jul 23;108(7):826-833
- 4. Gooiker GA, van Gijn W, Wouters MW, Post PN, van de Velde CJ, Tollenaar RA; Signalling Committee Cancer of the Dutch Cancer Society. Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery. *Br J Surg*. 2011 Apr;98(4):485-94
- 5. Sheetz KH, Nuliyalu U, Nathan H, Sonnenday CJ. Association of Surgeon Case Numbers of Pancreaticoduodenectomies vs Related Procedures With Patient Outcomes to Inform Volume-Based Credentialing. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 1;3(4):e203850. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3850
- 6. Macedo FIB, Jayanthi P, Mowzoon M, Yakoub D, Dudeja V, Merchant N. The impact of surgeon volume on outcomes after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(10):1723-1731
- 7. Hachey K, Morgan R, Rosen A, Rao SR, McAneny D, Tseng J, Doherty G, Sachs T. Quality Comes with the (Anatomic) Territory: Evaluating the Impact of Surgeon Operative Mix on Patient Outcomes After Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2018 Dec;25(13):3795-3803
- 8. Capretti G, Balzano G, Gianotti L, Stella M, Ferrari G, Baccari P, Zuliani W, Braga M, Zerbi A. Management and Outcomes of Pancreatic Resections Performed in High-Volume Referral and Low-Volume Community Hospitals Lead by Surgeons Who Shared the Same Mentor: The Importance of Training. *Dig Surg*. 2018;35(1):42-48
- 9. Bassi C, Balzano G, Zerbi A, Ramera M. Pancreatic surgery in Italy. Criteria to identify the hospital units and the tertiary referral centers entitled to perform it. *Updates Surg*. 2016 Jun;68(2):117-22
- 10. Ravaioli M, Pinna AD, Francioni G, Montorsi M, Veneroni L, Grazi GL, Palini GM, Gavazzi F, Stacchini G, Ridolfi C, Serenari M, Zerbi A. A partnership model between high- and low-volume

hospitals to improve results in hepatobiliary pancreatic surgery. *Ann Surg*. 2014 Nov;260(5):871-5; discussion 875-7

- 11. Fong ZV, Lim PW, Hendrix R, Castillo CF, Nipp RD, Lindberg JM, Whalen GF, Kastrinakis W, Qadan M, Ferrone CR, Warshaw AL, Lillemoe KD, Chang DC, Traeger LN. Patient and Caregiver Considerations and Priorities When Selecting Hospitals for Complex Cancer Care. *Ann Surg Oncol*. 2021 Aug;28(8):4183-4192
- 12. Diaz A, Burns S, Paredes AZ, Pawlik TM. Accessing surgical care for pancreaticoduodenectomy: Patient variation in travel distance and choice to bypass hospitals to reach higher volume centers. *J Surg Oncol*. 2019 Dec;120(8):1318-1326
- 13. Morrison ZD, van Steenburgh H, Gabel SA, Gabor R, Sharma R, Wernberg JA. Pancreaticoduodenectomy is safe in appropriately resourced rural hospitals. *Surgery*. 2021 Jun 3:S0039-6060(21)00401-3. doi: 10.1016/j.surg.2021.04.029.