

Ricostruzione con J-pouch colica vs anastomosi colo rettale diretta dopo resezione anteriore bassa per cancro del retto: impatto sulla deiscenza anastomotica, funzione intestinale e qualità di vita

Introduzione

Lo studio J-POUCH VS STRAIGHT è partito da 1 anno e mezzo e sono stati arruolati quasi 150 pazienti. Nato sotto l'egida di note società scientifiche quali la SICCR e la SICO, ha l'obiettivo di verificare se l'incidenza di deiscenze anastomotiche maggiori in pazienti sottoposti a TME per cancro del retto sia ridotta effettuando una ricostruzione con J-pouch colica rispetto ad una ricostruzione diretta.

In Europa e negli Stati Uniti sono attualmente in corso [quattro studi multicentrici](#), oltre al nostro, sul tipo di ricostruzione dopo resezione anteriore bassa per cancro del retto.

Questi trials si pongono come obiettivo la valutazione dell'impatto del tipo di anastomosi sulla funzionalità intestinale e sulla capacità di continenza del neoretto.

Il trial SAVE (Charite University, Berlino, Germania), aperto nel giugno 2010, prevede l'arruolamento di 306 pazienti con cancro del retto medio-basso candidati a TME con o senza terapia neoadiuvante. I pazienti sono randomizzati a ricevere anastomosi side-to-end, considerata la procedura sperimentale, e anastomosi J-pouch come standard. Anche lo studio randomizzato della

Cleveland Clinic (Ohio) confronta la funzionalità intestinale dell'anastomosi side-to-end, procedura sperimentale, e dell'anastomosi J-pouch, procedura standard. L'arruolamento dei 400 pazienti previsti è iniziato nel 2009.

In Svizzera è in corso uno studio, sempre con obiettivo principale la valutazione della qualità della defecazione, che confronta 3 gruppi: pazienti randomizzati a ricevere anastomosi side-to-end, pazienti randomizzati a ricevere anastomosi J-pouch e pazienti randomizzati a ricevere anastomosi diretta. La scelta di 3 gruppi di confronto è motivata dal fatto che non è ancora noto quale sia il metodo di ricostruzione rettale più efficace dopo la chirurgia. Dovranno essere arruolati 282 pazienti dal 2005 al 2012.

Infine uno studio olandese (Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam), che randomizza 100 pazienti a ricevere anastomosi j-pouch, considerata la procedura sperimentale, e anastomosi side-to-end, come standard, valuta se la ricostruzione j-pouch è migliore nel ripristinare la funzionalità intestinale dopo la chirurgia.

Sommario:

Introduzione	1
Stato di avanzamento dello studio	1
Risultati	2
• Arruolamento	2
• Caratteristiche dei pazienti	3
Studio ancillare sulla qualità di vita	4
Modalità di partecipazione	4

Il nostro è, per ora e per quanto di nostra conoscenza, l'unico studio che cerca di associare il tipo di ricostruzione con la deiscenza dell'anastomosi, che rappresenta la complicanza chirurgica più grave in termini di conseguenze per il paziente e di costi, e che può avere un impatto clinico rilevante a lungo termine.

Il numero di centri partecipanti italiani ed europei testimonia l'interesse per tale quesito clinico.

Stato di avanzamento dello studio

L'arruolamento dei pazienti procede rispettando le previsioni ed è migliorata anche la raccolta dati.

Grazie anche alle periodiche richieste del centro di coordinamento, sono pervenute le schede basali e chirurgiche di circa l'84% dei pazienti. C'è qualche problema invece con la completezza e la tempestività delle informazioni riguardanti la valutazione dell'anastomosi, in particolare a 30 giorni dalla chirurgia. Ricordiamo che occorre compilare la scheda relativa all'anastomosi entro 1 mese dalla data dell'intervento e dopo 6 e 12 mesi, e che l'anastomosi va valutata esclusivamente con un esame endoscopico o radiologico (preferendo il primo al secondo). Non è accettata l'esplorazione rettale.

Ricordiamo ai Centri l'importanza di curare l'aspetto della raccolta dei dati, sia nella tempestività dell'invio che nella precisione e accuratezza della compilazione delle schede. Dati completi ed affidabili sono alla base della buona riuscita della ricerca.

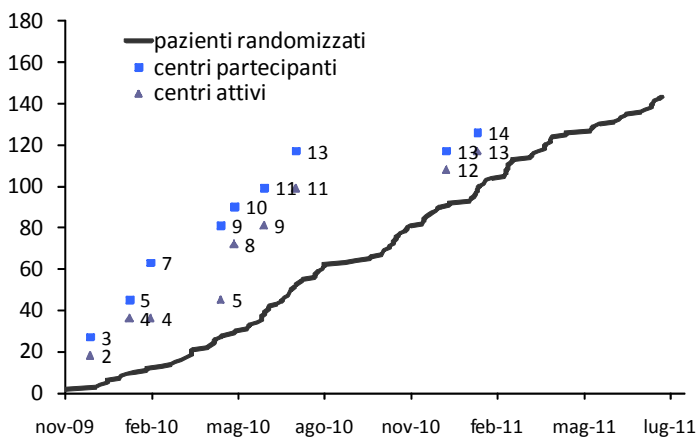
Risultati

Arruolamento

Nello studio J-POUCH vs STRAIGHT, partito nell'Ottobre '09, sono stati randomizzati, fino al 30 Luglio '11, 144 pazienti candidati ad intervento chirurgico per cancro del retto. 15 centri clinici sono attivi per l'arruolamento dei pazienti ed altri 8 sono in attesa dell'approvazione dello studio da parte del loro Comitato Etico.

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

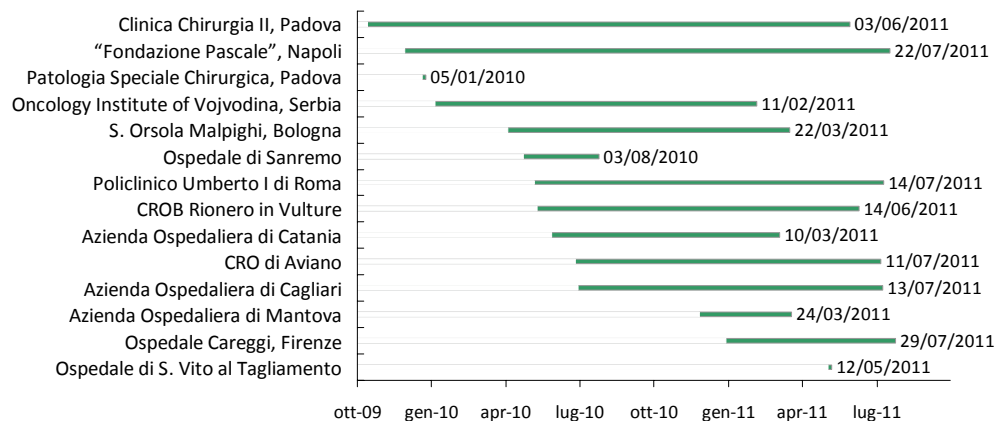
Centri partecipanti	Data 1° arruolato	n. pazienti
Clinica Chirurgia II, Azienda Ospedaliera di Padova	26/10/09	12
Istituto Nazionale Tumori "Fondazione Pascale", Napoli	10/12/09	49
Patologia Speciale Chirurgica, Azienda Ospedaliera di Padova	05/01/10	1
Oncology Institute of Vojvodina, Serbia	16/02/10	14
Chirurgia Generale, S. Orsola Malpighi, Bologna	14/04/10	5
Colonproctologia, Ospedale di Sanremo	03/05/10	4
Chirurgia d'urgenza retto, Policlinico Umberto I di Roma	17/05/10	4
Chirurgia Oncologica, CROB Rionero in Vulture	20/05/10	12
Chirurgia Oncologica, Azienda Ospedaliera di Catania	07/06/10	10
Chirurgia Generale Oncologica, CRO Aviano	05/07/10	6
Chirurgia Generale, Azienda Ospedaliera di Cagliari	09/07/10	18
Chirurgia Generale, Azienda Ospedaliera di Mantova	03/12/10	2
Clinica Chirurgica, Ospedale "Careggi", Firenze	04/01/11	6
Chirurgia Generale, S. Vito al Tagliamento	12/05/11	1
Totale		144



L'arruolamento dei pazienti continua piuttosto bene, con un trend costante, e le previsioni fatte dai singoli centri sono idonee a garantire la fattibilità dello studio.

Attualmente, solo 1 centro clinico non ha ancora randomizzato e 3 centri non arruolano pazienti da più di 5 mesi.

Se il trend rimane inalterato, la prima analisi ad interim è prevista per febbraio/marzo 2012.



Caratteristiche dei Pazienti

Le caratteristiche cliniche basali e chirurgiche, disponibili rispettivamente per 139 e 132 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 65 anni, il 57% dei pazienti è di sesso maschile ed il 73% ha ricevuto terapia neoadiuvante. La distanza media del tumore dal margine anale è 7.4 cm.

La laparoscopia è stata usata nell'1% dei casi, il 97% delle resezioni sono state curative (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

Tabella 1. Caratteristiche cliniche

N (%)	Braccio		Totale
	J-Pouch	Straight	
Età			
media (DS)	66.5 (8.6)	63.2 (10.7)	64.8 (9.9)
Sesso			
M	40 (58%)	39 (56%)	79 (57%)
F	29 (42%)	31 (44%)	60 (43%)
ECOG			
0-1	56 (93%)	55 (85%)	111 (89%)
2-4	4 (7%)	10 (15%)	14 (11%)
Missing	9	5	14
cT			
2	13 (19%)	11 (15%)	24 (18%)
3	51 (76%)	56 (82%)	107 (79%)
4	3 (4%)	1 (1%)	4 (3%)
Missing	2	2	4
cN			
+	31 (47%)	32 (52%)	63 (49%)
-	35 (53%)	30 (48%)	65 (51%)
Missing	3	8	11
cM			
+	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)
-	68 (99%)	69 (99%)	137 (99%)
Terapia neoadiuvante			
CRT	44 (64%)	44 (63%)	88 (63%)
RT	6 (9%)	6 (9%)	12 (9%)
CT	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)
No	18 (26%)	19 (27%)	37 (27%)
CEA (n=115)			
media (DS)	4.1 (6.7)	5.5 (9.4)	4.7 (8.1)
Distanza dal margine anale (n=136)			
media (DS)	7.1 (2.3)	7.6 (2.0)	7.4 (2.2)
Totale	69	70	139

nelle tabelle 1 e 2.

Tredici pazienti (10%) non rispettano i criteri di eleggibilità in quanto non è stata confezionata una stomia di protezione (5 pazienti), sono stati sottoposti ad intervento di Hartmann (3 pazienti) oppure l'anastomosi è stata eseguita manualmente (5 pazienti).

Quattro 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 2. Caratteristiche chirurgiche

N (%)	Braccio		Totale
	J-Pouch	Straight	
Tipo di intervento			
Chirurgia aperta	57 (88%)	56 (84%)	113 (86%)
Laparoscopia	5 (8%)	10 (15%)	15 (11%)
Convertita	1 (2%)	1 (1%)	2 (2%)
Combinata	2 (3%)	0	2 (2%)
Localizzazione			
Alla riflessione	7 (11%)	9 (13%)	16 (12%)
Sotto la riflessione	58 (89%)	58 (87%)	116 (88%)
Radicalità			
Curativa	62 (95%)	66 (99%)	128 (97%)
Non curativa	3 (5%)	1 (1%)	4 (3%)
Preparazione			
SELG/PEG	26 (41%)	30 (46%)	56 (44%)
Altro	37 (59%)	35 (54%)	72 (56%)
Missing	2	2	4
Anelli di sezione			
Intatti	57 (98%)	61 (97%)	118 (98%)
Interrotti	1 (2%)	2 (3%)	3 (2%)
Missing	7	4	11
Utilizzo di contour			
No	27 (43%)	23 (37%)	50 (40%)
Si	36 (57%)	40 (63%)	76 (60%)
Missing	2	4	6
Ricostruzione			
j-pouch	59 (91%)	0	59 (45%)
Straight	4 (6%)	66 (99%)	70 (53%)
Nessuna	2 (3%)	1 (1%)	3 (2%)
Colore utilizzato			
Sigma	12 (21%)	15 (26%)	27 (24%)
Discendente	44 (79%)	42 (74%)	86 (76%)
Missing	9	10	19
Giorni degenza (n=123)			
media (DS)	11.7 (6.3)	10.3 (4.6)	11.0 (5.7)
Distanza anastomosi (n=123)			
media (DS)	4.6 (1.9)	4.3 (1.6)	4.5 (1.8)
Totale	65	67	132

Studio ancillare sulla qualità di vita

L' aumento della sopravvivenza dei pazienti con cancro del retto localmente avanzato sottoposti a trattamento multimodale rende clinicamente rilevante valutare, dal punto di vista del paziente, le conseguenze a lungo termine del trattamento stesso e della malattia.

L'asportazione del retto comporta una serie di sintomi definiti "sindrome da resezione anteriore del retto", che comprendono la defecazione frazionata, l'urgenza, la sensazione di incompleta defecazione e l'incontinenza fecale. Tra i fattori che intervengono nel determinare la gravità e l'incidenza di questa sindrome si possono elencare il livello dell'anastomosi, l'eventuale deiscenza anastomotica, la tecnica di ricostruzione, il danno agli sfinteri provocato dall'intervento chirurgico o dal trattamento radiante, la denervazione simpatica ed il tratto di colon utilizzato per costruire l'anastomosi.

L'impatto della ricostruzione con J-Pouch sulla funzionalità intestinale e sulla qualità di vita è stato ampiamente studiato mettendo in evidenza che la J-Pouch, paragonata alla ricostruzione diretta, riduce la sensazione di incompleta defecazione, la defecazione frazionata ed il tempo di evacuazione. Tuttavia, con la J-Pouch vi è un aumento del sintomo di stipsi e quindi un uso più frequente di lassativi o clisteri evacuativi. Questi risultati si basano, però, su studi caratterizzati da una ridotta numerosità campionaria o da un disegno retrospettivo.

Inoltre, per valutare la funzionalità intestinale, sono spesso stati utilizzati questionari eterogenei e non vali-

dati. Questo da un lato non consente di paragonare i risultati degli studi tra di loro e dall'altro rende difficile informare correttamente il paziente sulle conseguenze legate al trattamento ed alla malattia.

Per questi motivi ci è sembrato importante proporre, all'interno di uno studio prospettico e randomizzato, la valutazione della funzionalità intestinale utilizzando, per la prima volta, un questionario validato in italiano con buone proprietà psicometriche. L'MSKCC misura la funzionalità intestinale attraverso 3 scale (frequenza, urgenza ed alimentazione) e 4 singoli domini di rilevanza clinica. Per riuscire a cogliere anche gli aspetti legati alla costipazione, il questionario MSKCC è stato integrato con ulteriori due domande incluse in modo tale da non alterare il suo costrutto. Questa sarà anche l'occasione per confermare e verificare le proprietà di questo strumento durante il follow-up post chirurgico.

È altresì noto che una cattiva funzione intestinale può avere un effetto negativo sulla qualità di vita percepita dai pazienti e che questa, a sua volta, può potenzialmente influenzare le decisioni terapeutiche. Per indagare anche tale aspetto, sono stati identificati due questionari, l'EORTC QLQ-C30 e QLQ-CR38, che hanno robuste proprietà psicometriche verificate in numerosi studi clinici internazionali.

Accanto a questi strumenti, si cercherà di somministrare ai pazienti un questionario sulla funzionalità sessuale, che è un aspetto rilevante ma solitamente poco approfondito in particolare per la difficoltà ad ottenere le informazioni.

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. E' possibile inviare tale documentazione via fax al numero: 049 8215706

oppure via e-mail all'indirizzo: 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.



A Padova, il 28 ottobre si terrà un convegno sullo [‘Stato dell’arte nel trattamento del carcinoma del colon retto e delle metastasi epatiche’](#). In occasione di questo evento, è stato organizzato un incontro durante la pausa pranzo a cui sono invitati tutti i partecipanti allo studio per discutere l'andamento dello studio stesso e la possibilità di eseguire altri studi prospettici.

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

- Direttore: Prof. Donato Nitti

- Responsabile scientifico: Dr. Salvatore Pucciarelli (puc@unipd.it - tel: 049 8212075)

- Data Manager: Dr.sa Marta Briarava (marta.briarava@unipd.it - tel: 049 8217894)

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

- Responsabile: Dr. Gian Luca De Salvo

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

- Statistico: Dr.sa Paola Del Bianco (paola.delbianco@ioveneto.it - tel: 049 8215772)