

**PROTOCOL SYNOPSIS**

Study outline 25/11/14

TITOLO DELLO STUDIO	<b>Studio multicentrico randomizzato di confronto fra il rinforzo transanale delle anastomosi e la ileostomia di protezione nella prevenzione della deiscenza dell'anastomosi rettale bassa dopo chirurgia per cancro del retto</b>	
N° CENTRI PARTECIPANTI	5	
COORDINATORE DELLO STUDIO	Donato F. Altomare. Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo Sezione di Chirurgia Generale e dei Trapianti di Fegato Unità di Coloproctologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Piazza G. Cesare, 11 - Bari Fax: 080-5478.735, e-mail: donatofrancesco.altomare@uniba.it	
COMITATO SCIENTIFICO	Donato F Altomare Maria Di Lena	
ANALISI STATISTICA		
<b>CENTRI COINVOLTI</b>	<b>INVESTIGATORI</b>	<b>e- mail</b>
Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"	Donato F Altomare	<a href="mailto:Donatofrancesco.altomare@uniba.it">Donatofrancesco.altomare@uniba.it</a>
ALTRI CENTRI RECLUTATI	<b>Prof. Yuri Shelygin, MD, prof. Evgeny Rybakov MD, PhD</b> State Scientific Centre of coloproctology Moscow 123423 Russia <b>Dr Andrea Vignali, MD</b> Division of Colorectal Surgery – IRCCS Hospital S Raffaele Milan, Italy  <b>Prof Eloy BasanyEspin, MD</b> Unidad de Colon y Recto, Servicio de Cirugía General, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España	<a href="mailto:erybakov@gmail.com">erybakov@gmail.com</a> - <a href="mailto:shelygin@yandex.ru">shelygin@yandex.ru</a>  <a href="mailto:vignali.andrea@hsr.it">vignali.andrea@hsr.it</a>  <a href="mailto:eespin@me.com">eespin@me.com</a>

## SINOSSI DEL PROTOCOLLO

TITOLO	<b>Studio multicentrico randomizzato di confronto fra il rinforzo tran-sanale delle anastomosi e la ileostomia di protezione nella prevenzione della deiscenza dell'anastomosi rettale bassa dopo chirurgia per cancro del retto</b>
INTRODUZIONE	<p>Il cancro del colon retto rappresenta a tutt'oggi la seconda causa di morte per cancro nei maschi, e la terza nelle femmine, nei paesi occidentale, ed è stato responsabile nel 2013 di più di 500000 morti nel mondo<sup>1</sup> (Siegel R 2013). Ad oggi la chirurgia volta alla preservazione degli sfinteri con l'asportazione completa del mesoretto (TME)<sup>2</sup> rappresenta la tecnica chirurgica più accettata per i cancri del retto basso nonostante l'elevata morbilità legata al rischio di deiscenze anastomotiche (AL).</p> <p>L'introduzione di suturatrici circolari ha contribuito a rendere la Resezione Anteriore del Retto il "gold standard" per la chirurgia del cancro del retto basso.</p> <p>La deiscenza anastomotica rappresenta la complicanza più severa legata alla resezione anteriore di retto basso, con una incidenza tra il 3 e il 24 % dei pazienti (Karanjia 1994, Fazio 2007, Matthiessen 2004) e anche se numerosi fattori di rischio per la deiscenza anastomotica sono stati identificati (sesso maschile, BMI elevato, età, etc), l'altezza dell'anastomosi è considerato il fattore di maggior peso, e quello maggiormente correlato al rischio di stoma permanente e sepsi (Gong JP 2014, Matthiessen 2004, Rullier E 1998).</p> <p>Inoltre la deiscenza anastomotica risulta correlata un aumento delle percentuale di recidive locali ed una ridotta sopravvivenza.(Mirnezami A 2011, Branagan G 2005, ).</p> <p>Diversi accorgimenti tecnici sono stati proposti al fine di ridurre il rischio di deiscenza anastomotica tra cui: il rinforzo esterno dell'anastomosi con reti biologiche (Testini 2013), il rinforzo tran-sanale (Se-JinBaek WJG 2013 – Senagore DCR 2014), sebbene la diversione fecale attraverso una colostomia laterale o più frequentemente attraverso una ileostomia laterale è l'opzione più comunemente accettata e praticata nelle anastomosi a rischio, al fine di ridurre il rischio di deiscenza (Gastinger I 2005) e le sue conseguenze cliniche (Matthiessen P 2007).</p> <p>Lo stoma però non è scevro di rischio, va infatti considerato l'elevato impatto psicologico e sulla qualità di vita del paziente, nonché il rischio di complicanze quali l'ernia para-stomale, la retrazione, il prolasso dello stoma, la disidratazione e i conseguenti squilibri idroelettrolitici</p>
INDICAZIONE	Intervento di Resezione Anteriore del Retto (RAR) per cancro
IPOTESI	Il rinforzo trans-ale della linea di sutura anastomotica può prevenire la deiscenza anastomotica dopo resezione anteriore del retto basso per cancro, evitando la necessità di confezionare un ileostomia di protezione
OBIETTIVI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PRIMARIO:</li> </ul> <p>individuare un ugual numero di deiscenze anastomotiche nei due bracci a confronto, al fine di poter evitare il confezionamento dell'ileostomia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SECONDARIO:</li> </ul> <p>- SICUREZZA: dimostrare che il nuovo trattamento non aumenta il tasso di complicanze.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EFFICACIA: dimostrare che il rinforzo tran-sanale dell'anastomosi non aumenta la percentuale di deiscenze anastomotiche e che il numero di complicanze legate all'intervento non cambia tra i due bracci in studio</li> <li>- ACCEPTABILITA': definire il rapporto rischio-beneficio entro il quale pazienti e medici sono disposti ad accettare la randomizzazione</li> </ul>
DISEGNO DELLO STUDIO	<p>Studio prospettico, multi-centrico, a bracci paralleli, randomizzato, controllato equivalente.</p> <p>I due bracci dello studio sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resezione anteriore del retto standard con TME più il confezionamento di ileostomia di protezione (<b>S-LAR</b>)</li> <li>• Resezione anteriore del retto con TME e rinforzo tran-sanale dell'anastomosi colo-rettale <u>senza confezionamento di ileostomia di protezione</u> (transanalanastomoticeinforcedarm:<b>TAR-LAR</b>)</li> </ul>
RANDOMIZZAZIONE	Verrà usata una randomizzazione generata da un software specifico per affidare un ugual numero di pazienti nei due diversi bracci dello studio. La randomizzazione verrà gestita dal centro coordinatore, da un operatore non coinvolto nello studio. I pazienti verranno randomizzati solo dopo aver completato la chemio-radioterapia neo-adiuvante (quando indicate) e prima dell'intervento chirurgico.
CRITERI DI INCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma del retto medio-basso, istologicamente determinato, resecabile e in assenza di infiltrazione dei muscoli sfintere interno e/o esterno</li> <li>• Margine distale del tumore ad almeno 6 cm dalla linea ano-cutanea</li> <li>• Tumore stadato come segue prima della chemio-radioterapia neoadiuvante: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stadio T2 - T4 alla RMN</li> <li>- N0-2 alla RMN</li> <li>- M0/M1 alla TAC</li> </ul> </li> </ul>
CRITERI DI ESCLUSIONE	<p>Carcinomi a cellule squamose</p> <p>Adenocarcinoma Stadio T1,</p> <p>Adenocarcinomi T4 con una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltrazione del pavimento pelvico</li> <li>- Che richieda una prostatesectomia</li> <li>- Che richieda una prostatectomia (totale o parziale)</li> <li>- Tumori non resecabili o impossibilità di eseguire una resezione R0</li> <li>- Cancro del retto al di sotto dei 6 cm dal margine anale che richiedano un'anastomosi colo-anoale</li> <li>- Cancro del retto recidivo</li> <li>- Precedenti tumori pelvici</li> <li>- Inabilità a comprendere e firmare il consenso informato all'intervento chirurgico</li> <li>- Gravidanza</li> </ul>
VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DELLA PROCEDURA	L'efficacia dei due trattamenti nella prevenzione della deiscenza anastomotica verrà valutata con una proctografia post-operatoria effettuata a 30 gg dall'intervento chirurgico al fine di documentare l'integrità dell'anastomosi
METODI	Il paziente va posto in posizione ginecologica. Prima dell'inizio del tempo perineale va inserito il dilatatore anale circolare di 34 mm e fissato con punti di sutura alla cute perianale. Il tempo addominale verrà eseguito per via

	<p>laparotomica o laparoscopica, a seconda delle preferenze dell'operatore, secondo le regole oncologiche della chirurgia del cancro del retto.</p> <p><u>Confezionamento dell'anastomosi:</u></p> <p><b>S-LAR braccio:</b> La suturatrice (del diametro di 29-31 mm) verrà inserita attraverso il CAD fino alla linea di agraphescorrispondente al limite superiore della resezione del retto, connessa con la sua testina inserita nel colon prossimalee quindi azionata.</p> <p><b>TAR-LAR braccio:</b> Dopo aver confezionato l'anastomosi colo-rettale come descritto per il gruppo precedente verranno posti, per via tran-sanale con l'aiuto di una valva semicircolare 6 punti di sutura supplementari in Vycril 3/0 posti ad ore 2-4-6-8-10-12.</p> <p>Il CAD viene a questo punto rimosso e l'integrità dell'anastomosi viene controllata con un test pneumo-idraulico.</p> <p>I pazienti selezionati per il braccio S-LAR non avranno punti di rinforzo aggiuntivi sull'anastomosi ne interni ne esterni, a meno che il test pneumo-idraulico non dimostri una area di debolezza o discontinuità dell'anastomosi</p> <p>Nei pazienti del braccio S-LAR verrà infine confezionata una ileostomia laterale nella regione iliaca destra.</p>
DURATA DEL PERIODO DI RECLUTAMENTO	12 mesi
DURATA DELLO STUDIO PER PAZIENTE	30 giorni
GRANDEZZA DEL CAMPIONE ED ANALISI STATISTICA	<p><b>Determinazione della grandezza del campione:</b> un numero di 69 pazienti per braccio è risultato sufficiente per accettare l'ipotesi equivalente con un potere di 0.8, una probabilità di errore di tipo I di 0.05,un limite equivalente del 15% e una attesa percentuale di successo nei due bracci a confronto del 90% (<a href="https://www.sealedenvelope.com/power/binary-equivalence">https://www.sealedenvelope.com/power/binary-equivalence</a>).</p> <p>Considerando una percentuale di pazienti persi al follow-up del 10 %, sette pazienti vanno aggiunti per ogni braccio, con un risultato finale di 76 pazienti per ognuno dei due trattamenti a confronto.</p> <p><b>Analisi statistica:</b> Verranno utilizzati il Chi-Squareper l'analisi dei dati qualitativi e il test di T-Student o Wilcoxon per quella dei dati quantitativi. Verrà considerato statisticamente significativo un valore di <math>P &lt; 0.05</math>.</p> <p>Le analisi statistiche verranno effettuate utilizzando il software MedCalc (Version 9.2.0.1, MedCalc Software, Acaciaaan 22, B-8400 Ostend, Belgium).</p>