

Verona 12 protocol proposal:

A picture of BMI in the Gastric Cancer treatment: a GIRCG retrospective study

Torrioni Lorena

Unit of Epidemiology and Medical Statistics, Department of Diagnostics and Public Health
University of Verona.
lorena.torrioni@univr.it

Introduzione	2
Disegno dello studio.....	3
Obiettivi	3
Obiettivi primari:	3
Obiettivi co-primario:	3
Obiettivo secondario:	3
Popolazione in studio.....	3
Endpoint.....	3
Endpoint Primario:	3
Endpoint coprimario:.....	3
Endpoint secondari:.....	4
Metodi	4
Lista delle variabili da raccogliere:	5
Numerosità campionaria	6
Analisi Statistica.....	6
Analisi degli endpoint primari	6
Analisi degli endpoint secondari	6
Extra info:	7
Bibliografia	8

Introduzione

Il tumore dello stomaco si classifica al sesto posto per incidenza (in entrambi i sessi) tra i differenti tumori e al quinto posto come causa di morte correlata al tumore. In Italia il tasso di mortalità è di 6.0/100000 (uomini) e 2.9/100000 (donne) (1).

Ad oggi, soprattutto nei paesi occidentali, ci sono molteplici evidenze circa l'aumento dell'incidenza dell'obesità e un aumentato rischio di mortalità correlato al tumore con aumentato indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) (2).

L'obesità è un grave problema di salute che affligge gran parte della popolazione mondiale moderna ed è considerato un fattore di rischio per le procedure chirurgiche (3).

In Italia la prevalenza di sovrappeso cresce con l'età, passando dal 31.0% nella fascia 35-49 anni, al 39.2% nella fascia 50-69 anni e al 45.8% nella fascia 65-74 anni, per poi diminuire nell'età avanzata, passando dal 43.3% nella fascia 75-84 anni al 35.8% nelle persone di 85 anni e più. L'obesità ha un andamento simile, con una prevalenza che aumenta dal 10.1% nella fascia 35-49 anni al 15.2% nella fascia 50-69 anni e al 15.4% nella fascia 65-74 anni, per poi scendere al 13.6% nella fascia 75-84 anni e all'11.7% negli ultra-ottantacinquenni. La prevalenza di sovrappeso è maggiore negli uomini che nelle donne di età compresa 18-64 anni (39.3% versus 23.9%) mentre la prevalenza di obesità è simile nei due sessi (11.5% e 10.2%) (4).

Negli ultimi anni è sempre più frequente lo studio dell'associazione tra categorie di BMI e la prognosi post operatoria dei pazienti oncologici, specialmente per i malati di tumore allo stomaco.

Generalmente, infatti, i pazienti obesi sono soggetti a complicanze operatorie dovute a difficoltà tecniche come scarsa visibilità chirurgica, piano di dissezione ostacolato dalla presenza di un eccesso di tessuto adiposo, sanguinamento abbondante e difficoltà di anastomosi (5).

L'obiettivo di questo studio è quello di analizzare la prevalenza delle varie categorie di BMI quali: sottopeso (BMI<18.5), sovrappeso (BMI 25-29.9) e obesità (BMI≥30) nei pazienti operati per tumore dello stomaco, in una serie multicentrica nazionale di pazienti provenienti dalla rete del Gruppo di Ricerca Italiano per il Cancro Gastrico (GIRCG), confrontando le prevalenze osservate con le prevalenze rilevate nella popolazione adulta-anziana italiana. Infine, si vuole studiare come gli outcome chirurgici e terapeutici siano associati alle categorie di BMI.

Disegno dello studio

Studio osservazionale retrospettivo multicentrico nazionale.

Obiettivi

Obiettivi primari:

Studiare la prevalenza del sottopeso (BMI<18.5), del sovrappeso (BMI 25-29.9), dell'obesità nei pazienti operati per cancro gastrico, e confrontare le prevalenze osservate con le prevalenze rilevate nella popolazione adulta-anziana italiana.

Obiettivi co-primario:

Proporzione di pazienti R0 dopo gastrectomia per cancro gastrico nelle categorie di BMI.

Obiettivo secondario:

Studiare l'associazione tra sovrappeso e obesità e outcome chirurgico – terapeutico.

In particolare si studieranno all'interno delle categorie di BMI:

- Il tipo di intervento chirurgico ed estensione della linfadenectomia;
- Numero linfonodi individuati e asportati;
- Trattamento neoadiuvante e adiuvante;
- Complicanze (chirurgiche/non chirurgiche);
- Mortalità post-operatoria;
- Sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) e sopravvivenza libera da progressione (Progression Free Survival, PFS).

Popolazione in studio

La popolazione in esame per questo studio consiste in tutti i pazienti con tumore primario dello stomaco trattati con gastrectomia totale o sub-totale nel periodo compreso tra il primo Gennaio 2010 e il 31 Dicembre 2020 nei centri GIRCG partecipanti.

Endpoint

Endpoint Primario:

Prevalenza di sottopeso- sovrappeso-obesità nei pazienti operati per cancro gastrico nei pazienti GIRCG.

Endpoint coprimario:

proporzione di pazienti R0 dopo gastrectomia per cancro gastrico nelle categorie di BMI (sottopeso-normopeso-sovrappeso-obesità).

Endpoint secondari:

Studio nelle categorie di BMI (sottopeso-normopeso-sovrappeso-obesità):

- Il tipo di intervento chirurgico (gastrectomia totale o subtotale) ed estensione della linfadenectomia (D1, D2, D3);
- Numero linfonodi individuati e asportati, percentuale di pazienti con un numero adeguato di linfonodi asportati (≥ 15 linfonodi);
- Complicanze (chirurgiche/non chirurgiche) classificate secondo Clavien Dindo;
- Mortalità post-operatoria;
- Sopravvivenza globale e libera da progressione.

Metodi

Verranno raccolti dati relativi al periodo Gennaio-2010; Dicembre-2020 di pazienti con tumore primario dello stomaco trattati con gastrectomia totale o sub-totale.

Le caratteristiche prese in considerazione sono i dati demografici, clinico-patologici (TNM), scelte terapeutiche chemioterapiche (terapia adiuvante o neoadiuvante) e chirurgiche (scelta della tecnica, tempo operatorio, estensione della linfadenectomia), sede del tumore, comorbidità, complicanze post operatorie (CD), durata della degenza, recidive, sopravvivenza e follow-up.

Il BMI verrà categorizzato secondo la classificazione WHO (World Health Organization) che definisce la popolazione come sottopeso con un BMI < 18.49 kg/m², normopeso avente un BMI compreso tra 18.50-24.99 kg/m², sovrappeso 25.00-29.99 kg/m² e obeso BMI ≥ 30 kg/m².

Criteri di esclusione: Verranno esclusi i pazienti per i quali è mancante il dato relativo al BMI; pazienti con precedente storia tumorale.

Lista delle variabili da raccogliere:

Dati demografici	Dati clinici	Dati patologici	Dati relativi al trattamento chirurgico e/o chemioterapico	Altro
<ul style="list-style-type: none"> • ID paziente • Centro • Sesso • Data di nascita • Età • Peso • Altezza 	<ul style="list-style-type: none"> • Data di diagnosi • Data di intervento • Sede del tumore • cT • cN • cM 	<ul style="list-style-type: none"> • pT • pN • pM • Stadio • Classificazione Laurèn • Num tot linfonodi asportati • Num tot linfonodi positivi • Num tot linfonodi pos asportati per e stazione 	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo di intervento • Estensione di linfadenectomia • Radicalità chirurgica • Chemioterapia Neoad/adiuvante • Radioterapia pre/post • Complicanze post-operatorie (si/no) • Clavien Dindo(CD) 	<ul style="list-style-type: none"> • Comorbidità (Diabete, Sindrome metabolica) • Charlson Comorbidity Index (CCI) • Durata della degenza • Recidive • Tipo di recidiva • Data della recidiva • Data di morte • Causa di morte • Data follow-up
<ul style="list-style-type: none"> • Circonferenza vita/fianchi?? 				

Numerosità campionaria

Trattandosi di uno studio retrospettivo multicentrico, la numerosità campionaria dipende dal numero di pazienti disponibili nell'arco temporale in studio. Prevedendo la partecipazione di 10 centri con una media di 100 pazienti l'uno, lo studio verrà effettuato su 1000 pazienti.

Assumendo una proporzione di obesità del 15%, 1000 pazienti consentiranno di stimare questa proporzione con una precisione del 2.3% con intervallo di confidenza che varia tra 12.8-17.4%. Assumendo una proporzione di normopeso del 50% e di obesità del 15%, una proporzione di interventi R1/R2 del 10% tra i normopesi e del 20% tra gli obesi, 500 normopesi e 150 obesi consentiranno di conseguire una potenza dell'87% con un alfa a due code del 5%.

Analisi Statistica

Analisi degli endpoint primari

L'intervallo di confidenza al 95% della proporzione di sottopeso/sovrappeso/obesità e di interventi R0 verrà stimato con il metodo di Clopper-Pearson.

Per confrontare la prevalenza di sovrappeso / obesità nei pazienti operati per cancro gastrico e nella popolazione generale italiana si utilizzerà la standardizzazione diretta per sesso ed età.

La significatività dell'associazione tra categoria di BMI e intervento curativo verrà valutata con il test esatto di Fisher. L'associazione verrà ulteriormente indagata con un modello logistico multivariabile, in cui l'intervento curativo ($R0 = 0$, $R1/R2 = 1$) sarà la variabile di risposta, la categoria di BMI la variabile esplicativa, e il sesso, l'età, la sede, l'istologia e lo stadio del tumore i potenziali confondenti.

Analisi degli endpoint secondari

La normalità della distribuzione dei linfonodi asportati sarà valutata con il test di Shapiro-Wilk. Se la distribuzione risulterà asimmetrica, la significatività dell'associazione tra numero di linfonodi asportati e categoria di BMI verrà valutata utilizzando il test della somma dei ranghi di Kruskal-Wallis. Per l'analisi multivariabile si utilizzerà una regressione quantilica, dove il numero di linfonodi asportati sarà la variabile di risposta, la categoria di BMI la variabile esplicativa, e il sesso, l'età, la sede, l'istologia e lo stadio del tumore i potenziali confondenti.

Una successiva valutazione verterà sulla corretta stadiazione tramite un ulteriore modello di regressione logistica multivariabile. La variabile "numero di linfonodi" verrà ricodificata come variabile dicotomica (0-1), indicando come "0" laddove il numero di linfonodi asportati sia minore di 15, e uguale a "1" quando ≥ 15 linfonodi asportati;

Sarà analizzata la mortalità post operatoria in funzione delle categorie di BMI.

La sopravvivenza verrà stimata tramite il metodo di Kaplan-Meier in funzione delle categorie di BMI e la significatività delle differenze tra le curve di sopravvivenza verrà valutata tramite il log-rank test.

Il p-value <0.05 sarà considerato come statisticamente significativo. Il Software statistico STATA versione 16.1 StataCorp LLC College Station, TX (USA) verrà utilizzato per grafici e analisi statistiche.

Extra info:

Deadline invio dati: 30 agosto 2021.

In allegato la scheda per la raccolta dati.

Per dubbi o chiarimenti non esitate a contattare lorena.torroni@univr.it .

Bibliografia

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 Feb 4. doi: 10.3322/caac.21660. Epub ahead of print. PMID: 33538338.
2. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625-38. doi: 10.1056/NEJMoa021423. PMID: 12711737.
3. Sahakyan MA, Shahbazyan SS, Martirosyan A, et al. Gastrectomy for Gastric Cancer in Patients with BMI \geq 30 kg/m². *The American Surgeon*. 2020 Feb;86(2):158-163.
4. Epicentro. L'epidemiologia per la sanità pubblica. Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza Passi. <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/sovrappeso?tab-container-1=tab1>
5. Voglino C, Di Mare G, Ferrara F, De Franco L, Roviello F, Marrelli D. Clinical and Oncological Value of Preoperative BMI in Gastric Cancer Patients: A Single Center Experience. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:810134.
6. Verlato G, Roviello F, Marchet A, Giacomuzzi S, Marrelli D, Nitti D, de Manzoni G (2009) Indexes of surgical quality in gastric cancer surgery: experience of an Italian network. *Ann Surg Oncol*, 16(3):594-602