

Impact of chemotherapy-induced frailty on short- and long-term outcomes in gastric cancer patients undergoing gastrectomy

Codice dello studio NEOFRAIL

Data e versione: 12.03.2024 – Versione 2

Principal investigator: Prof. Giorgio Ercolani

UOC Chirurgia Generale e Terapie Oncologiche
Avanzate Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì

Project Coordinator: Dott. Leonardo Solaini

UOC Chirurgia Generale e Terapie Oncologiche
Avanzate Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì

Collaborators:

Dott. Fabrizio D'acapito

Dott. Paolo Morgagni

UOC Chirurgia Generale e Terapie Oncologiche Avanzate
Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì

Azienda U.S.L. della Romagna Ercolani
Medico Specialista Ospedaliero
Prof. ERCOLANI GIORGIO
C.F. RCL GRG 66M06 D704P
Direttore U.O. CHIRURGIA GENERALE e TOA - Forlì

Promotore e centro coordinatore: UOC Chirurgia Generale e Terapie Oncologiche

Avanzate Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì

AUSL Romagna

Via Carlo Forlanini 34. 47121

Tel 0543 735500 Fax 0543 735702

INTRODUZIONE

Background e razionale dello studio

Il tumore dello stomaco è il quinto per incidenza e il secondo per mortalità a livello mondiale.

L'incidenza è strettamente correlata all'età per un massimo di 98.5 nuovi casi/anno per i pazienti con più di 70 anni. In Italia si stimano circa 14.500 nuovi casi di carcinoma gastrico nel 2020 e circa 8700 decessi Associazione Italiana di Oncologia Medica AIOM, questo tipo di tumore rappresenta circa il 4% di tutti i tumori in entrambi i sessi; è al settimo posto come incidenza negli uomini (4,3% di tutti i tumori negli uomini) ed al nono posto nelle donne (3,9% di tutti i tumori nelle femmine). Con il 6% circa dei decessi, il carcinoma gastrico occupa il quinto posto in entrambi i sessi. In Italia abbiamo assistito ad una costante riduzione di incidenza e mortalità sia negli uomini che nelle donne (circa -1,9%/anno e -1,4%/anno rispettivamente come variazione in incidenza e -2,4%/anno e -2,7% anno rispettivamente come variazione in mortalità). L'incidenza ha una variazione geografica, vediamo come le regioni centrali abbiano un'incidenza più elevata, (37 casi/100.000 negli uomini e 19 casi/100.000 nelle donne), un'incidenza intermedia nelle regioni settentrionali (33 casi/100.000 negli uomini e 16 casi/100.000 nelle donne), e una bassa incidenza nelle regioni meridionali (24 casi/100.000 negli uomini e 13 casi/100.000 nelle donne). La mortalità tra le diverse aree geografiche italiane appare coerente con i dati di incidenza. Per i casi insorti in Italia nel periodo 2005-2009 la sopravvivenza a 5 anni risulta intorno al 32% (31% nei maschi e 34% nelle femmine).

Alla diagnosi più del 60% dei pazienti si presenteranno con un tumore gastrico avanzato. Secondo le linee guida della Società Europea di Oncologia Medica quindi questi pazienti devono essere sottoposti a chemioterapia perioperatoria, preferibilmente con l'utilizzo di uno schema di terapia (FLOT) che includa una fluoropirimidina, i composti del platino e il docetaxel. Lo schema prevede 4 cicli preoperatori e 4 cicli postoperatori somministrati ogni due settimane di docetaxel (50 mg/mq), oxaliplatino (85 mg/mq) e 5-FU (2600 mg/mq in 24 ore di i.c.) al giorno 1. Il docetaxel può essere escluso dalla terapia, in particolari pazienti considerati "unfit" per questo tipo di terapia.

Tuttavia, questi regimi di trattamento possono essere particolarmente debilitanti per il caratteristico paziente anziano con adenocarcinoma gastrico che dovrà essere sottoposto ad intervento chirurgico. In tal senso, Wu et al. hanno mostrato, in un'analisi retrospettiva su 230 pazienti con cancro gastrico, come la chemioterapia neoadiuvante fosse

strettamente correlata allo sviluppo di complicanze postoperatorie pur non avendo impatto sugli outcome oncologici.

Ad oggi, esistono diversi score in grado di definire il rischio perioperatorio, tuttavia non sono ancora ben definiti i fattori di rischio per il completamento della chemioterapia perioperatoria.

Nello studio FLOT, che ha definito lo standard of care del cancro gastrico avanzato in Europa, il 6.7% ha interrotto il trattamento prima della chirurgia mentre, in totale, 107 pazienti (64.3%) hanno sospeso il trattamento oncologico. Il trattamento con FLOT era certamente più impegnativo in termini di tossicità. Si è registrato un raddoppio della diarrea severa (10 % vs 4%), delle infezioni (18% vs 9%) e una maggiore tossicità ematologica (in particolare, il rate di neutropenia grado 3-4 aumentava dal 39% al 51%).

Da questi dati emerge quanto sia importante definire il paziente a rischio di completare il trattamento sia medico che chirurgico in quanto direttamente correlato alla prognosi.

Negli ultimi anni, è stato riconsiderato il concetto di fragilità come elemento determinante nella valutazione del paziente oncologico. Con il termine di fragilità si intende una condizione caratterizzata da un'aumentata vulnerabilità associata a ridotte riserve fisiologiche nonché a deficit mentali, cognitivi, nutrizionali e fisici che espone l'individuo a un maggior rischio di esiti di salute negativi e all'incremento di ospedalizzazione, disabilità e morte. Per la valutazione della fragilità di un paziente esistono più di 40 score [1 di Paolo] pubblicati e validati in letteratura, tuttavia non c'è un'evidenza di quale sia la migliore in questo contesto. Nel 2001, quando il concetto di fragilità è stato introdotto, il "frail index" consisteva di soli 5 items facilmente calcolabili (perdita di peso, forza di presa, spossatezza, lentezza e scarsa attività) [2 di Paolo]. Successivamente, con il tentativo di aumentarne l'accuratezza, questi score sono diventati via via più complessi limitandone l'applicabilità.

Dal 1990 è raccomandata una valutazione geriatrica completa, che valuta diversi domini correlati all'età, tra cui comorbilità, prestazioni fisiche, funzioni cognitive, nutrizione, stato emotivo, politerapia e supporto sociale, al momento della diagnosi. Diversi studi vanno ad indagare il valore di CGA (valutazione geriatrica completa) per prevedere la tolleranza al trattamento, la morbilità e la mortalità in contesti oncologici, tuttavia, il tempo necessario per la compilazione delle diverse scale e le risorse hanno ostacolato l'implementazione nella pratica clinica. Per questo si rende necessario utilizzare uno strumento di screening di facile e di veloce compilazione. In letteratura è stato riportato che lo strumento di screening Geriatric-8 (G-8) ha la capacità di identificare i pazienti vulnerabili e ha mostrato un valore

prognostico per il declino funzionale e la sopravvivenza globale in una popolazione oncologica.

Le linee guida dei tumori dell'anziano raccomandano lo screening prima del trattamento chemioterapico, ma non alla fine del trattamento oncologico che corrisponde al preoperatorio.

Tuttavia, è opportuno considerare che pressochè tutti questi score identificavano una fragilità ad un peggioramento della prognosi, in relazione ad un aumentato rischio di complicanze sia mediche che chirurgiche nel percorso di trattamento oncologico, questo risulta particolarmente evidente negli outcome post-chirurgici per i quali la fragilità direttamente correla con morbilità e mortalità.

Inoltre, non è generalmente considerata la possibilità che lo stesso trattamento medico preoperatorio induca uno stato di fragilità in un paziente che all'inizio del trattamento era considerato "fit" per il percorso terapeutico proposto.

Si rende quindi necessario valutare e approfondire quanto la fragilità possa manifestarsi in corso di trattamento chemioterapico e quanto sia l'impatto del suo sviluppo sugli outcome postoperatori e di sopravvivenza.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo primario: Descrivere i fattori predittivi di fragilità prima e dopo il trattamento neoadiuvante e il loro impatto sugli esiti post chirurgici;

Obiettivi secondari: 1) valutare tramite il G8 la prevalenza di fragilità al termine del trattamento neoadiuvante e 2) valutare l'accuratezza prognostica del G8 nel predire gli esiti post chirurgici (OS, PFS, Complicanze post-operatorie....)

PIANO DELLO STUDIO

Disegno dello studio

Il disegno dello studio è di tipo osservazionale prospettico, multicentrico.

Popolazione dello studio

La popolazione dello studio è costituita da tutti i pazienti con tumore gastrico sottoposti alla chemioterapia neoadiuvante.

CRITERI DI INCLUSIONE

Saranno inclusi nello studio i pazienti che presentano le seguenti caratteristiche:

- Diagnosi confermata istologicamente di adenocarcinoma gastrico avanzato
- Pazienti candidati a chemioterapia preoperatoria
- Capacità di fornire il consenso informato
- Pazienti guariti da altro tumore da più di 5 anni

CRITERI DI ESCLUSIONE

Saranno esclusi dallo studio i pazienti che presentano le seguenti caratteristiche:

- Tumori del cardias
- Tumori allo stadio I o IV sec. TNM
- Pazienti che non hanno indicazione alla chemioterapia neoadiuvante.

TRATTAMENTO OGGETTO DELLO STUDIO

La valutazione della fragilità verrà eseguita attraverso la somministrazione del test di screening G8 raccomandata dalle linee guida AIOM. Il test prevede un totale di 8 domande. Ad ogni domanda è associato un punto. Secondo la letteratura un punteggio minore o uguale a quattordici identifica il paziente vulnerabile.

La valutazione della fragilità verrà eseguita al momento della prima visita con l'oncologo che potrebbe coincidere con la diagnosi (T0) e verrà ripetuta entro una settimana dalla fine del trattamento medico (T1).

DURATA DELLO STUDIO

La durata complessiva dello studio è di 3 anni. I primi 12 mesi saranno considerati come periodo di selezione della popolazione. La massima durata del follow-up per ogni paziente sarà di 3 anni.

Fase dello studio	Tempo (mesi/anni)
Arruolamento/selezione dei pazienti	1 ANNO
Follow-up richiesto per la valutazione degli esiti	1
Analisi dei dati	6 MESI
Durata complessiva dello studio	2 ANNI

TRATTAMENTI, VISITE E VALUTAZIONI

Il protocollo di studio prevede che la selezione venga eseguita al momento della visita di rivalutazione oncologica post valutazione multidisciplinare. In questa fase se il paziente presenta i criteri di inclusione ed esclusione, il medico oncologo del gruppo di patologia propone lo studio. Al paziente verrà illustrato lo studio e gli sarà consegnata l'informativa, il modulo di consenso informativo e il modulo di consenso al trattamento dei dati e se il paziente firma il consenso informato verrà somministrata la scala di valutazione.

La successiva valutazione di fragilità con lo score G8 avverrà entro 10 giorni dalla fine del trattamento chemioterapico.

DATI RACCOLTI

I dati saranno raccolti in forma completamente anonimizzata su una piattaforma RedCap localizzata su server sicuri (https) dell'AUSL Romagna. Ad ogni centro verrà concessa una password di accesso al Local investigator, che sarà responsabile del controllo dei dati. Nessun dato sensibile verrà raccolto. Ogni investigatore avrà accesso solo ai casi inviati dal proprio centro. Solo il principal Investigator e lo study coordinator del centro coordinatore, avrà accesso ai dati di tutti i centri, per l'estrapolazione e l'analisi statistica.

I dati raccolti saranno:

Variabili demografiche

- genere, età, ASA score, BMI, Charlson Comorbidity index, Geriatric-8

(G8). Variabili ematologiche

- emoglobina, leucociti, neutrofili e piastrine.

- Localizzazione tumorale: terzo superiore, terzo medio, terzo inferiore.
- Diametro tumorale, profondità dell'invasione (classificazione del T clinico), status linfonodale (classificazione dell'N clinico)
- Stadiazione AJCC clinica e patologica
- Tipo istologico e classificazione secondo Lauren

- Schema di trattamento chemioterapico
- Tossicità del trattamento chemioterapico (ctc-ae)
- Interruzione del trattamento chemioterapico

Variabili di trattamento chirurgico

- Tipo di approccio chirurgico: open, laparoscopico, robotico
- Resezione gastrica e tipo di ricostruzione
- Estensione della linfadenectomia: D1, D1+,

D2 Complicanze postoperatorie

- Tipo di complicanza, necessità di reintervento chirurgico.
- Complicanze dopo la dimissione: data, tipologia, necessità di reintervento

chirurgico. Dettagli del follow-up

- Status del paziente all'ultima visita di follow-up (vivo, morto, perso al follow-up)
- Paziente Disease-free o no nel corso del follow-up
- Data della ripresa di malattia

ANALISI STATISTICHE

Data la natura dello studio, le analisi statistiche sugli obiettivi specifici saranno di tipo descrittivo in base agli indicatori più idonei: le variabili dicotomiche saranno espresse come numeri e percentuali, mentre le variabili continue come media e deviazione standard o mediana e intervallo interquartile. Gli endpoint tempo-dipendenti saranno presentati utilizzando le curve di Kaplan-Meier. La sopravvivenza globale sarà calcolata dal giorno della diagnosi al giorno della morte o all'ultima visita di follow-up effettuata. La sopravvivenza libera da malattia sarà calcolata dal giorno dell'intervento al giorno della ripresa di malattia /morte o all'ultima visita di follow-up. La regressione logistica verrà utilizzata per valutare l'impatto della fragilità sugli outcome post-trattamento e post-chirurgici. La regressione di Cox verrà utilizzata per verificare l'impatto della fragilità sulle variabili di sopravvivenza. Per tali analisi verranno coinvolti esperti biostatistici in materia.

DIMENSIONE DEL CAMPIONE:

Il numero di pazienti previsto dallo studio riflette l'attività svolta nella normale pratica clinica dei centri partecipanti ed è dimensionato anche sulla base del numero di parametri predittivi inseriti nell'analisi statistica multivariata. La regola empirica generale applicata (Concato 93) stabilisce che il rapporto tra il numero totale dell'evento (comparsa di fragilità) ed il numero di variabili esplicative (predittori) deve essere di almeno dieci per tipo di variabile. Si ipotizza un numero minimo di 100 pazienti per anno per un totale di 300 pazienti. Adesioni di

eventuali altri centri ad oggi coinvolti potranno incrementare la numerosità dello studio e rendere più precise le stime degli outcome indagati.

PROCEDURE AMMINISTRATIVE

Norme di Buona Pratica Clinica

Questo studio verrà condotto in conformità ai principi etici che traggono la loro origine dalla Dichiarazione di Helsinki, e che rispettano la Good Clinical Practice e le disposizioni normative applicabili.

Modalità di acquisizione del consenso informato e del consenso al trattamento dei dati personali

Il consenso allo studio e il consenso al trattamento dei dati personali verranno acquisiti dall'infermiere ricercatore o dall'oncologo/chirurgo di riferimento adeguatamente formato alla conduzione dello studio. Verranno richiesti al momento in cui verrà prescritta una terapia oncologica preoperatoria, una volta verificati criteri di inclusione/esclusione.

Assicurazione-studio specifica

Data la natura osservazionale dello studio, non è prevista la stipula di assicurazione studio-specifica

Emendamenti al protocollo e modifiche alla conduzione dello studio

Qualunque modifica al protocollo sarà apportata sotto forma di emendamento, da sottoporre al Comitato Etico. Non sono permesse altre modalità di modifica al protocollo durante il periodo di studio. Ogni modifica imprevista nella conduzione dello studio sarà registrata nel "Clinical Study Report".

Conclusione dello studio

Lo Sperimentatore si impegna a comunicare l'avvenuta conclusione dello studio e ad inviare almeno un abstract o pubblicazione derivato dallo studio a chi di competenza.

Pubblicazione dei risultati

Lo sperimentatore si impegna a rendere pubblici i risultati entro 12 mesi dal termine dello studio. Ogni presentazione formale o pubblicazione dei dati derivati da questo studio deve intendersi come una pubblicazione da parte dello Sperimentatore.

Archivio della documentazione

Ogni local Principal investigator è responsabile dell'archiviazione e conservazione dei documenti essenziali dello studio, prima, durante la conduzione e dopo il completamento o l'interruzione dello studio stesso, in accordo a quanto previsto dalla normativa vigente e dalle GCP.

I dati raccolti nella CRF saranno in forma rigorosamente anonima ed il soggetto verrà unicamente identificato con un numero/codice.

Lo Sperimentatore dovrà conservare i dati originali del paziente ed il consenso informato scritto firmato in luogo sicuro, per assicurare il mantenimento della confidenzialità e riservatezza.

Ispezioni/verifiche

Potranno essere condotte delle verifiche per appurare che la sperimentazione venga condotta come da protocollo. Se un'Autorità Regolatoria richiede un'ispezione, lo Sperimentatore dovrà subito informare il Comitato Etico.

BIBLIOGRAFIA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* (2021) 71(3):209–49. doi: 10.3322/caac.21660
2. I numeri del cancro in Italia. Available from: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_NumeriCancro-operatori.pdf
3. Al Batran SE et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1948-1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
4. Wu C et al. Effects of Neoadjuvant Chemotherapy Toxicity and Postoperative Complications on Short-term and Long-term Outcomes After Curative Resection of Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg* 2020;24(6):1278-1289. doi: 10.1007/s11605-019-04257-2.
5. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier S et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012; 23: 2166-2172.
6. Linee guida AIOM, TUMORI DELL'ANZIANO, https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG-283-Tumori-Anziano_ed2022, Accessed 15.01.2024.

7. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *Eur J Intern Med* 2016; 31: 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.03.007>
8. Fried, L.P.; Tangen, C.M.; Walston, J.; Newman, A.B.; Hirsch, C.; Gottdiener, J.; Seeman, T.; Tracy, R.; Kop, W.J.; Burke, G.; et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001, 56, M146–M156.
9. Morgagni P, Monti M, Solaini L, Foca F, Ercolani G. Frail patients dropping out of neoadjuvant treatment: what should we do? *Updates Surg.* 2023 Feb;75(2):403-408. doi: 10.1007/s13304-022-01422-2.



Azienda U.S.L. della Romagna Ercolani
Medico Specialista Ospedaliero
Prof. ERCOLANI GIORGIO
C.F. RCL GRG 66M06 D704P
Direttore U.O. CHIRURGIA GENERALE e TOA - Forlì