

Sigla Protocollo: IQUSS

**Versione 3**

**14/11/2022**

**TITOLO DELLO STUDIO**

*Somministrazione questionario “Multicenter Italian Validation of KOQUSS-40 Questionnaire on QoL of Patients with Gastric Cancer After Surgery”*

**TITOLO ABBREVIATO:** *Questionnaire on QoL of Patients with Gastric Cancer After Surgery*

**SIGLA:** *IQUSS*

**PROMOTORE:** *Dip.to di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno-Infantili – Università di Verona*

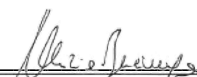
**Sperimentatore principale:** *dr.ssa Maria Bencivenga*

**Co-sperimentatori principali:** *dott.ssa Mariella Alloggio, dott.ssa Federica Filippini*

**Direttore della struttura proponente:** *Prof. Giovanni de Manzoni Professore Ordinario, Chirurgia dell’Esofago e dello Stomaco, Università di Verona*

**Firma**

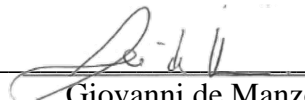
Data, 04/11/2022



\_\_\_\_\_  
Maria Bencivenga  
Sperimentatore principale

**Firma**

Data, 04/11/2022



\_\_\_\_\_  
Giovanni de Manzoni  
Direttore della struttura proponente

## Sommario

1. INTRODUZIONE.....	4
2. DISEGNO DELLO STUDIO .....	5
3. POPOLAZIONE .....	5
4. OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	6
5. ENDPOINT.....	6
6. PROCEDURE PREVISTE e INFORMAZIONI RACCOLTE.....	7
7. TRATTAMENTO E CONSERVAZIONE DEI CAMPIONI BIOLOGICI.....	8
8. DATA MANAGEMENT E PROCEDURE PER GARANTIRE LA CONFIDENZIALITA' DEL DATO.....	8
9. DURATA DELLO STUDIO .....	10
10. CALCOLO DELLA NUMEROSITA' CAMPIONARIA .....	10
11. ANALISI STATISTICA.....	10
12 EVENTUALI LIMITI E BIAS .....	11
13. ASPETTI ETICI E BUONA PRATICA CLINICA .....	11
14. PROPRIETÀ DEI DATI E ACCORDI DI PUBBLICAZIONE .....	11
15. BIBLIOGRAFIA .....	12

## **LISTA DELLE ABBREVIAZIONI**

**KOQUSS-40:** KOrean QUality of life in Stomach cancer patients Study group

**EORTC QLC-C30:** European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire

**EORTC QLQ-STO22:** European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire: Stomach symptoms based

**GIRCG:** Gruppo Italiano Ricerca Cancro Gastrico

## 1. INTRODUZIONE

Molti pazienti sottoposti a gastrectomia totale o subtotale per cancro gastrico possono accusare una varietà di sintomi dovuti all'intervento, sia sistemici che strettamente gastrointestinali, che possono perdurare anche a distanza di molto tempo. Per esempio, il paziente può lamentare la comparsa di segni e sintomi che rientrano nella *dumping syndrome* e si associano ad episodi di ipoglicemia postprandiale (ipotensione, tachicardia, sudorazione profusa, a volte sincope). In altri casi invece il paziente può presentare senso di ripienezza precoce, inappetenza, gonfiore addominale, reflusso o disfagia a liquidi o solidi. Molti pazienti, inoltre, possono risentire dell'intervento, o delle chemioterapie eseguite, anche da un punto di vista psicologico e presentare di conseguenza alterazioni del tono dell'umore e del ritmo sonno-veglia.

Tale sintomatologia comporta un evidente impatto sulla qualità di vita del paziente, per questo motivo potrebbe essere buona norma valutare tale sintomatologia nel dettaglio, in modo da poter identificare possibili trattamenti mirati e studiati sul sintomo specifico.

Attualmente si utilizzano alcuni questionari per la valutazione della qualità di vita post gastrectomia come per esempio EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-STO22: un questionario Europeo tradotto ed utilizzato in tutto il mondo, per lo più focalizzato sull'eventuale presenza ed intensità di sintomi gastrointestinali.

Tuttavia, nessuno dei questionari in uso valuta in modo specifico tutti i sintomi descritti in precedenza e strettamente legati alla sindrome post-gastrectomia. E' proprio con questo fine che è stato ideato e proposto il questionario Coreano KOQUSS-40, comprendente 40 quesiti relativi ad 8 diversi aspetti sulla qualità di vita del paziente (indigestione, disfagia, reflusso, *dumping syndrome*, alterazioni dell'alvo, stipsi, fattori psicologici e preoccupazioni sul futuro relative alla malattia).

Lo scopo di questo studio è la traduzione e l'adattamento culturale del questionario coreano in lingua italiana (IQUSS, Italian Quality of life in Stomach cancer patients Study group). Per fare ciò, con la consulenza di esperti, sono stati adattati i quesiti (*item*) del questionario coreano ed a seguito di discussione inserito un item aggiuntivo riguardante la terapia preoperatoria in considerazione delle differenze culturali e sociali tra paesi Orientali e Occidentali (IQUSS-41).

## 2. DISEGNO DELLO STUDIO

Studio sperimentale senza utilizzo di farmaco/dispositivo, prospettico multicentrico.

Per questo studio, il questionario Coreano è stato tradotto in lingua italiana (forward translation) e ritradotto in lingua inglese (back translation) da madrelingua.

Lo studio sarà condotto in due fasi.

Nella prima fase, per valutare la fattibilità, comprensione delle domande e distribuzione delle risposte, il questionario coreano tradotto sarà somministrato come test pilota ad un piccolo campione di rispondenti appartenenti alla popolazione target: pazienti con intervento di gastrectomia per tumore dello stomaco trattati presso la Chirurgia del tratto gastrointestinale superiore dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI) di Verona.

L'analisi di questi dati consentirà la validità di facciata ed evidenziare eventuali differenze culturali e cliniche tra il *setting* Coreano e Italiano. Nella valutazione della validità di facciata, saranno tenuti in considerazione il numero di *item* mancanti e il tempo di compilazione del questionario.

Dopo la prima fase, i dati relativi alle caratteristiche clinico patologiche e le risposte del questionario verranno analizzate come riportato nel paragrafo "analisi statistiche". Verranno apportate eventuali modifiche per migliorare la correlazione item-to-item e l'alfa di Cronbach per le diverse dimensioni del questionario.

Nella seconda fase, in base agli esiti delle analisi preliminari, la versione italiana rivista (IQUSS-41), del questionario KOQUSS-40 sarà somministrata, per la fase di validazione, ai pazienti sottoposti a gastrectomia per cancro gastrico in 10 centri GIRCG.

La raccolta dati avverrà tramite un questionario online. Ad ogni paziente verrà fornito il link per il questionario elettronico da compilare presso la piattaforma web per questionari Limesurvey, messa a disposizione dall'Università di Verona.

Il database raccolto sarà gestito presso la Sezione di Epidemiologia e Statistica Medica (Dip.to di Diagnostica e Sanità Pubblica) dell'Università di Verona.

Il paziente partecipante, prima di compilare il questionario, potrà prendere visione dell'informativa sulla privacy e fornire il proprio consenso informato, selezionando un'apposita casella.

## 3. POPOLAZIONE

Pazienti che hanno subito una gastrectomia per cancro gastrico nei centri partecipanti allo studio da gennaio 2015 a giugno 2021.

### *Criteri di inclusione*

Pazienti adulti maggiori di 18 anni;

Pazienti che sono stati sottoposti a gastrectomia per tumore primario dello stomaco;

Pazienti che hanno rilasciato il consenso informato a distanza, sulla piattaforma web LimeSurvey.

### *Criteri di esclusione*

Saranno esclusi i soggetti che non forniranno il consenso a partecipare allo studio;

Pazienti con altre neoplasie successive alla gastrectomia.

## 4. OBIETTIVO DELLO STUDIO

### *Obiettivo primario*

Validare il questionario KOQUSS-40, originariamente sviluppato in ambito coreano, in ambito italiano, tenendo conto delle possibili differenze culturali e cliniche.

Motivo di questo studio di ricerca è ottenere informazioni specifiche sulla qualità di vita dopo l'intervento di gastrectomia al fine di migliorare le strategie di supporto nutrizionale e di recupero funzionale nel periodo post operatorio.

### *Obiettivi secondari*

Definire una variante italiana del questionario coreano (IQUSS) che possa essere diffusamente utilizzata in studi e trials in Occidente per la valutazione della qualità di vita nei pazienti gastrectomizzati.

## 5. ENDPOINT

### *End point primario*

Per la verifica dell'affidabilità del questionario sarà calcolato il coefficiente di correlazione *item-to-item* e *item-to-total*, numero di dimensioni del questionario e alpha di Cronbach per la coerenza interna.

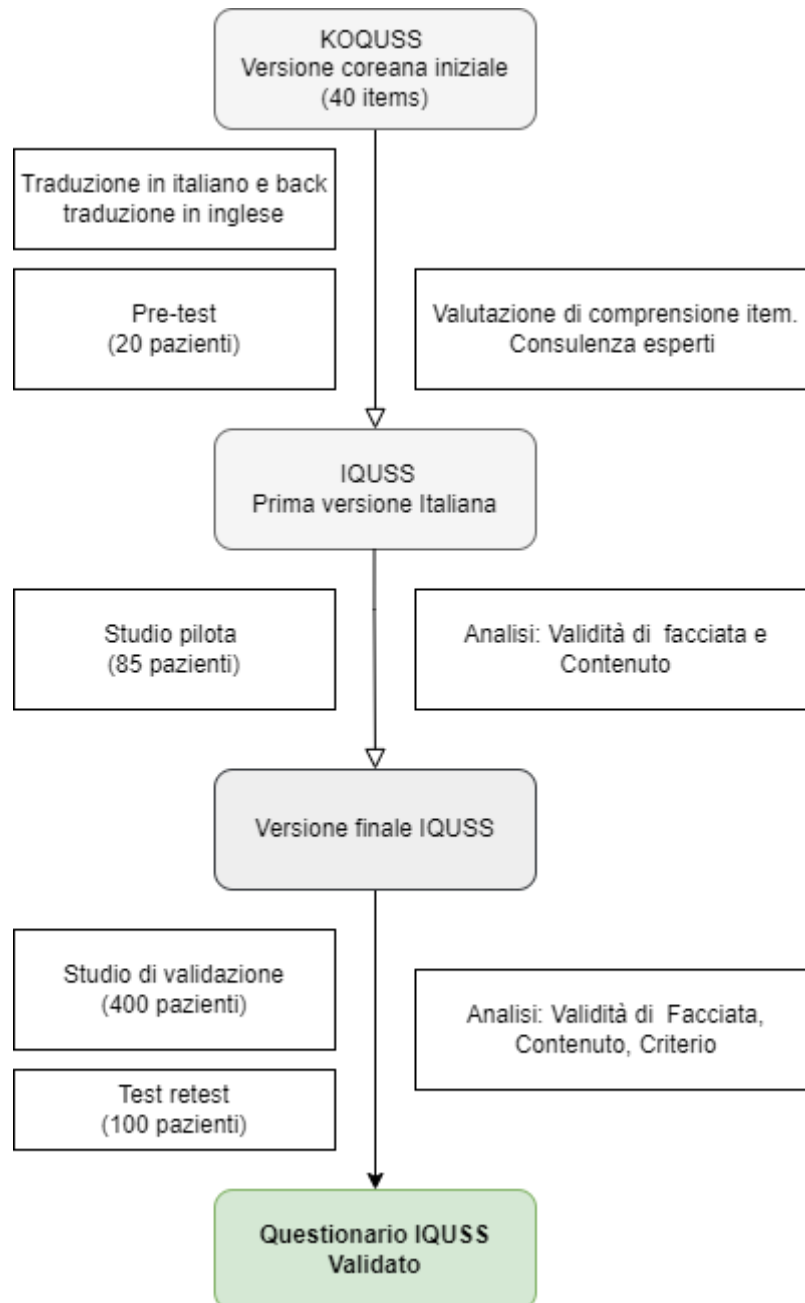
Per la validità di criterio: coefficiente di correlazione *rho* di *Spearman* tra lo score IQUSS e lo score dei questionari validati (EORTC QLQ-C30 e QLQ-STO22).

### *End point secondario*

Per la validità di faccia: percentuali di risposte mancanti, tempo impiegato a compilare il questionario.

## 6. PROCEDURE PREVISTE e INFORMAZIONI RACCOLTE

*Flowchart dello studio:*



Informazioni raccolte:

Per ogni paziente che abbia fornito il consenso, verranno raccolte le seguenti informazioni, a seguito dell'intervento chirurgico: età, sesso, indice di massa corporea, approccio chirurgico (Laparoscopico o Laparotomico), tipo di resezione (Gastrectomia Totale o Sub-totale), data dell'intervento, estensione della linfadenectomia (D1, D2, D2+, D3), stadio patologico e presenza di chemioterapia neo adiuvante e/o adiuvante.

Le informazioni riguardo lo stato di salute post-operatorio e sintomi post-operatori verranno raccolte tramite questionario in due momenti: dopo l'intervento e dopo 30 giorni da questo.

In allegato i questionari già validati per la valutazione dei sintomi EORTC QLQ-C30, QLQ-STO22 e il questionario per la validazione in lingua italiana IQUSS (KOQUSS versione originale).

## **7. TRATTAMENTO E CONSERVAZIONE DEI CAMPIONI BIOLOGICI**

Non applicabile

## **8. DATA MANAGEMENT E PROCEDURE PER GARANTIRE LA CONFIDENZIALITA' DEL DATO**

Il Promotore si impegna a rispettare le Leggi Privacy (come definite nel proseguo), inclusi gli ambiti attinenti alle misure di sicurezza ed alla confidenzialità. Il Promotore garantisce, per sé e per lo Sperimentatore, di essere pienamente edotto circa tutti gli obblighi derivanti da qualsivoglia normativa applicabile relativa al segreto professionale in campo medico ed alla protezione dei dati personali dei pazienti, inclusi a titolo esemplificativo ma non esaustivo il Regolamento UE 2016/679, il Codice Privacy (D.Lgs 196/03, s.m.i.), i provvedimenti, le linee guida e le vigenti autorizzazioni generali dell'Autorità Garante italiana per la protezione dei dati personali (collettivamente "Leggi Privacy").

Il Promotore si impegna affinché tutto il proprio personale coinvolto nello svolgimento dello studio rispetti le Leggi Privacy e le istruzioni del Promotore relativamente alla protezione dei dati personali, inclusi gli aspetti di sicurezza e confidenzialità dei dati. Tale obbligazione include, per esempio: (i) fornire al paziente coinvolto nello studio un'informativa privacy completa ed a norma di legge (in particolare, Regolamento UE 2016/679, D.Lgs. 196/2003 s.m.i, nonché delle sopra menzionate Linee guida 24 luglio 2008; (iii) rispettare i diritti privacy di ogni interessato come stabilito dalle Leggi Privacy applicabili; (iv) adottare tutte le adeguate misure fisiche, logiche, organizzative, tecniche ed informatiche in ossequio alle Leggi Privacy applicabili.

In virtù della particolare delicatezza dei dati trattati nello studio sono stati adottati specifici accorgimenti tecnici per aumentare il livello di sicurezza dei dati, senza pregiudizio di ogni altra misura minima. Ciò, con particolare riferimento alle operazioni di registrazione con strumenti elettronici e/o cartacei dei dati delle persone coinvolte nello studio presso i centri di sperimentazione, al loro trasferimento in via telematica verso un unico database presso il promotore o gli altri soggetti che svolgono, per conto di quest'ultimo, la validazione e l'elaborazione statistica dei dati, nonché alla gestione della medesima banca dati. In relazione a tali operazioni di trattamento, il promotore ha adottato idonei accorgimenti per garantire la protezione dei dati registrati dai rischi di accesso



abusivo, furto o smarrimento parziali o integrali dei documenti cartacei, dei supporti di memorizzazione o dei sistemi di elaborazione portatili o fissi.

E' necessario inserire una username e una password per accedere ai computer dove sono inseriti i dati. Inoltre l'accesso al database per poter avviare una sessione di data entry è protetto da username e password.

Per garantire la segretezza del dato, nonché per evitare la manipolazione e la perdita dei dati vengono prese le seguenti misure precauzionali:

i) L'accesso ai dati è riservato solo ai membri autorizzati. I membri autorizzati sono: dr.ssa Maria Bencivenga, d.ssa Lorena Torroni

ii) La rete è protetta da firewall

iii) La connessione ad Internet è criptata con un certificato digitale (tecnologia SSL)

iv) Il database si trova su un server, protetto da password che viene cambiata periodicamente.

v) L'accesso al database è protetto da password ed è accessibile solo alle persone responsabili del centro.

vi) Vengono eseguiti back-ups periodici.

I materiali cartacei relativi alle valutazioni cliniche saranno conservati in armadi, le cui chiavi saranno in possesso solo delle persone autorizzate dai responsabili dello studio presso l'UO Chirurgia Generale e dell'Esophago e Stomaco – AOUI Verona.

Il promotore ha adottato protocolli di comunicazione sicuri basati sull'utilizzo di standard crittografici per la trasmissione elettronica dei dati raccolti dai centri di sperimentazione al database centralizzato presso il promotore o gli altri soggetti che effettuano la successiva validazione ed elaborazione statistica dei dati.

Il promotore garantisce che provvederà a richiedere l'adozione di protocolli di comunicazione sicuri per la trasmissione della eventuale documentazione cartacea.

Si precisa infine che con specifico riferimento al database sono adottati idonei sistemi di autenticazione e di autorizzazione per gli incaricati in funzione dei ruoli e delle esigenze di accesso e trattamento e idonee procedure per la verifica periodica della qualità e coerenza delle credenziali di autenticazione e dei profili di autorizzazione assegnati agli incaricati del trattamento.

Lo Sperimentatore provvederà a dissociare in modo adeguato i dati identificativi dei pazienti dai dati relativi ai risultati della Sperimentazione (e.g. rendendo tali dati anonimi tramite l'individuazione dei risultati con un codice alfanumerico generato casualmente) affinché vengano trattati dal Promotore solamente dati pseudo-anonimizzati.

Il Promotore consentirà l'accesso ai dati clinici (incluse le cartelle cliniche) e ad ogni altra informazione che possa essere rilevante per lo studio, sempre in ossequio alle Leggi Privacy applicabili e rispettando le misure di sicurezza, nonché la confidenzialità dei dati.

Entro i limiti di quanto previsto dall'Informativa fornita ai pazienti dello studio, i dati personali di tali soggetti saranno accessibili esclusivamente a dipendenti, collaboratori, monitors e auditors del Promotore, e/o dalle competenti autorità nell'esercizio delle loro funzioni.

Il Promotore e lo Sperimentatore si impegnano ad informare in modo chiaro e completo ogni paziente dello studio circa le modalità di trattamento dei dati personali prima della relativa partecipazione alla Sperimentazione, secondo quanto previsto dalle Leggi Privacy applicabili.

Prima dell'acquisizione dei dati, lo Sperimentatore si impegna a rendere idonea informativa a ciascun paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze e rischi dello studio prima della relativa partecipazione allo studio. Prima dell'arruolamento del paziente, lo Sperimentatore o un suo delegato

autorizzato, otterranno per iscritto il consenso informato del paziente: (a) a partecipare allo studio; (b) alla comunicazione delle relative informazioni confidenziali; (c) al trattamento dei dati personali; (d) al trasferimento della documentazione contenente i dati personali del paziente, inclusi i dati sensibili sulla salute, al Promotore e/o alle competenti autorità e/o ad altre istituzioni anche al di fuori dell'Unione Europea, in conformità a quanto richiesto dalle leggi e in conformità alle Leggi Privacy applicabili.

Il Promotore si impegna a mantenere la documentazione cartacea in originale (ad es. consenso informato) per almeno 7 anni in ottemperanza al dl 200/2007.

### **8.1 Qualità del dato e data entry**

Nel rispetto di quanto riportato nell'art. 8, il Promotore si impegna ad assicurare la qualità del dato (questionario online con creazione automatica del database).

## **9. DURATA DELLO STUDIO**

Reclutamento: 2 anni (1/1/2022-31/12/2024)

Coinvolgimento del paziente: 20 minuti per paziente (compilazione questionario)

Durata totale: 2 anni

Conservazione dei campioni biologici: non applicabile

Conservazione dei dati: 10 anni (2022-2032)

## **10. CALCOLO DELLA NUMEROSITA' CAMPIONARIA**

Per la fase di validazione la dimensione campionaria sarà basata sulla "regola del 10", la quale richiede la presenza di almeno 10 casi per ogni item dello strumento da validare [Epstein 2015]. Si prevede la partecipazione all'indagine di almeno 10 centri della rete GIRCG (Gruppo Italiano di Ricerca sul Cancro Gastrico). L'arruolamento dei pazienti in ogni centro avrà luogo a seguito dell'approvazione del Comitato Etico e durerà per circa un anno, per una durata complessiva di due anni. Essendo il questionario coreano costituito dalla valutazione di 40 item, e considerando che ogni centro possa arruolare una media di 40 pazienti all'anno, il presente studio di validazione richiederà una dimensione del campione finale di 400 partecipanti.

Per valutare le problematiche relative alla chemioterapia neoadiuvante, la quarantunesima domanda verrà analizzata separatamente e dovrà consentire a tutti i pazienti la corretta compilazione indipendentemente dalla somministrazione della chemioterapia.

Più in dettaglio, la domanda aggiuntiva dovrà specificare se gli effetti indesiderati siano sorti solo nel caso della terapia preoperatoria.

## **11. ANALISI STATISTICA**

I dati demografici e clinico-patologici dei pazienti saranno raccolti e descritti rispetto alle principali variabili esplicative (età, sesso, indice di massa corporea, approccio chirurgico e tipo di resezione, data dell'intervento, estensione della linfadenectomia, stadio patologico e presenza di chemioterapia neo adjuvante e/o adjuvante) e variabili di esito (stato di salute post-operatorio e sintomi post-operatori) mediante opportune misure statistiche descrittive: frequenza assoluta e relativa per le variabili qualitative; media e deviazione standard per variabili quantitative distribuite simmetricamente; mediana e intervallo interquartile per variabili quantitative distribuite asimmetricamente e per variabili ordinali.

*Il questionario coreano sarà somministrato due volte a 100 pazienti entro 30 giorni dal completamento del primo questionario, per valutare la ripetibilità (test-retest).*

Verranno valutati la correlazione degli *item*, il numero di dimensioni e la coerenza interna.

Il coefficiente di correlazione di Pearson sarà utilizzato per valutare la correlazione tra gli *item* presi a due a due (correlazione “*item-to-item*”) e tra *item* e la scala complessiva escludendo l’*item* stesso (correlazione corretta “*item-to-total*”). Verrà ritenuto adeguato un coefficiente di correlazione maggiore di 0,3 per *item-to-item* e maggiore di 0,5 per *item-to-total*.

Il numero di dimensioni del questionario sarà valutato tramite l’analisi delle componenti principali (PCA).

La consistenza interna sarà indagata dall’alfa di Cronbach, che sarà ritenuto adeguata quando compresa tra 0,7 e 0,9.

La validità del criterio sarà indagata attraverso il coefficiente di correlazione Spearman rho, confrontando i punteggi del questionario da validare (KOQUSS-40) con i punteggi di entrambi i questionari validati (EORTC QLQ-C30 e QLQ-STO22).

La ripetibilità test-retest sarà valutata dal coefficiente di concordanza kappa ponderato di Cohen.

Le analisi statistiche verranno eseguite utilizzando la versione STATA 17.0 (StataCorp LLC, College Station, Texas) e valori di  $p < 0.05$  saranno considerati statisticamente significativi.

## **12. ASPETTI ETICI E BUONA PRATICA CLINICA**

L’ultima revisione della dichiarazione di Helsinki nonché la dichiarazione di Oviedo sono la base per la conduzione etica dello studio.

Il protocollo di studio è disegnato e sarà condotto per assicurare l’aderenza ai principi e procedure di Buona Pratica Clinica e per essere conforme alle leggi italiane, così come descritte nei seguenti documenti e accettato, con la propria firma, dagli investigatori dello studio:

1. ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996.
2. Directive 91/507/EEC, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community.
3. D. L.vo n.211 del 24 giugno 2003.
4. D. L.vo n.200 6 Novembre 2007.
5. D.M. 21 Dicembre 2007.
6. Determinazione AIFA 20 Marzo 2008.

Verranno conservati tutti i documenti clinici essenziali per dimostrare la validità dello studio e l’integrità dei dati raccolti.

Il Promotore del presente studio in accordo alle responsabilità previste dalle norme della buona pratica clinica (d.lgs. 211/2003) e in conformità alle leggi e ai regolamenti vigenti in materia di protezione dei dati incluso il Regolamento Europeo in materia di protezione dei dati personali 2016/679, tratterà i dati personali raccolti, esclusivamente in funzione della realizzazione dello studio e a fini di farmacovigilanza o dispositivo-vigilanza.

## **13. PROPRIETÀ DEI DATI E ACCORDI DI PUBBLICAZIONE**

I dati saranno di proprietà esclusiva del promotore dello studio e dell’azienda ospedaliera Universitaria Integrata di Verona. I dati pubblicati faranno riferimento al seguente protocollo.

## **14. BIBLIOGRAFIA**

1. Eom BW, Lee J, Lee IS, Son YG, Ryu KW, Kim SG, Kim HI, Kim YW, Kong SH, Kwon OK, Park JH, An JY, Kim CH, Suh BJ, Yoon HM, Son MW, Park JY, Park JM, Jeong SH, Yoo MW, Song GJ, Yang HK, Suh YS, Park KB, Ahn SH, Shin DW, Jee YS, Ahn HS, Lee S, Min JS, In H, Kim A, Hur H, Lee HJ; KOREan QUality of life in Stomach cancer patients Study group (KOQUSS). Development and Validation of a Symptom-Focused Quality of Life Questionnaire (KOQUSS-40) for Gastric Cancer Patients after Gastrectomy. *Cancer Res Treat.* 2021 Jul;53(3):763-772. doi: 10.4143/crt.2020.1270. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33421981; PMCID: PMC8291178.
2. Epstein J, Santo RM, Guillemin F. A review of guidelines for cross-cultural adaptation of questionnaires could not bring out a consensus. *J Clin Epidemiol.* 2015 Apr;68(4):435-41. doi: 10.1016/j.jclinepi.2014.11.021