

## Effetti degli anestetici sugli outcome nel cancro del colon-retto

### ENCORE Trial

Effetti delle tecniche anestesologiche sulle tempistiche di inizio della chemioterapia adiuvante, e sugli outcome a breve e lungo termine in seguito a chirurgia del cancro del colon-retto: uno studio prospettico, multicentrico, internazionale, osservazionale e pragmatico

#### Protocollo dello studio

Versione e data: v1.0 21 Dicembre 2021

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04493905



#### Sponsor/Finanziatori

European Society of Anaesthesiology and Intensive Care  
Clinical Trial Network  
24, Rue des Comédiens  
BE-1000 Brussels, Belgium  
Phone: +32 2 743 3290  
E-mail 1: [research@esaic.org](mailto:research@esaic.org)  
E-mail 2: [ENCORE@esaic.org](mailto:ENCORE@esaic.org)

#### Ricercatore Capo

Max Bell, MD, PhD  
Karolinska University Hospital  
Perioperative Medicine and Intensive Care  
Karolinskaavägen 22  
171 64 Solna, Stockholm, Sweden  
Phone: +353 18032281  
Email: [max.bell@sll.se](mailto:max.bell@sll.se)

#### Note legali: accesso ai documenti

Le informazioni contenute in questo documento sono confidenziali e di proprietà della European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (indirizzo riportato sopra). Le informazioni non possono essere trasmesse, riprodotte, pubblicate o diffuse a terzi non appartenenti al Comitato Etico competente e alle autorità regolatorie senza previa autorizzazione scritta da parte dello sponsor, ad eccezione dell'estensione necessaria ad ottenere il consenso informato dai partecipanti allo studio.

#### Autori: Max Bell, Anil Gupta e il Comitato Scientifico

**Comitato direttivo:** Max Bell, Anil Gupta, Christian Buchli, Daniel Brattström, Mats Enlund, Shaman Jhanji, Bernhard Riedel, Antje Gottschalk, Donal Buggy, Helene Beloeil, Fredrik Granath, Hans de Boer.

**Statistici:** Fredrik Granath, Biostatistico, Stockholm, Sweden

## Protocol Signature Page

### Ricercatore Capo

Stockholm, Sweden, 22 December 2020

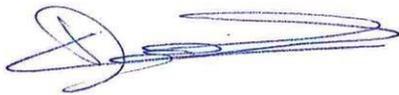
Prof. Max Bell,

A handwritten signature in black ink, consisting of a long, sweeping horizontal line that curves upwards at the end, followed by the name "MAX BELL" written in a simple, blocky font.

### Sponsor

Brussels, 22 December 2020

Sylvia Daamen

A handwritten signature in blue ink, featuring a large, stylized initial 'S' followed by several horizontal strokes that form the rest of the name.

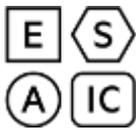
### Ricercatore Principale Locale

(Centre, Place, Date)

(Name, Signature)

## Contenuti

Protocol Signature Page .....	2
Sinossi .....	5
Lista delle abbreviazioni .....	7
1. Struttura amministrativa .....	8
1.1. Ricercatore Capo .....	8
1.2 Comitato Direttivo e di Scrittura .....	8
1.3 Sponsorizzazione .....	10
2. ASPETTI ETICI E REGOLATORI .....	10
2.1 Deontologia dello studio .....	10
2.2 Categorizzazione del rischio .....	10
2.3 Comitato Etico (CE) e Autorità Competenti (CA) o equivalenti .....	10
2.4 Informazione dei partecipanti e Consenso Informato .....	11
2.5 Privacy dei partecipanti .....	11
2.6 Interruzione anticipata dello studio .....	12
2.7 Integrazioni e modifiche .....	12
3. RAZIONALE E BACKGROUND .....	13
3.1. Razionale .....	13
3.2 Background .....	13
3.3 Dati preliminari .....	15
4. OBIETTIVI E OUTCOME .....	16
4.1. Obiettivi .....	16
4.2. Outcome primari .....	17
4.3. Outcome secondari .....	17
4.4. Altre variabili .....	17
5. POPOLAZIONE DI RIFERIMENTO .....	18
5.1. Criteri di inclusione .....	18
5.2. Criteri di esclusione .....	18
5.3. Criteri per l'interruzione / ritiro dei partecipanti .....	18
6. METODI .....	19
6.1. Disegno dello studio .....	19
6.2. Setting e partecipanti .....	19
6.3. Gestione degli anestetici .....	19
6.4. Gestione chirurgica .....	19
6.5. Gestione oncologica .....	20



La chemioterapia verrà prescritta sulla base della pratica clinica e dei protocolli locali e può includere.....	20
6.6. Gestione postoperatoria.....	20
6.8. Procedure .....	21
6.9. Durata prevista della partecipazione allo studio. ....	21
6.10. Interventi.....	22
6.11 Centri partecipanti e ruolo dei Ricercatori Principali locali e nazionali .....	22
7. METODI STATISTICI.....	23
7.1. Dimensione dello studio.....	23
7.2 Elaborazione dei dati.....	23
7.3 Analisi pianificate.....	23
8. GDPR, GESTIONE DEI DATI E DELLA QUALITA' .....	24
8.1 Qualità dei dati.....	24
8.2 Gestione dei dati e conservazione / archiviazione dei documenti .....	25
8.3 Riservatezza e protezione dei dati .....	26
9. POLICY DI PUBBLICAZIONE E DIFFUSIONE .....	26
9.1 Pubblicazione dei risultati .....	26
9.2 Analisi secondarie, sotto-studi, condivisione dei dati.....	27
10. FINANZIAMENTO E SUPPORTO.....	28
11. ASSICURAZIONE .....	28
12. RIFERIMENTI.....	28
13. APPENDICE .....	30

## Sinossi

Ricercatore Capo	Prof. Max Bell, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
Titolo	Effects of aNaesthesia in COloREctal cancer outcome trial - ENCORE Gli effetti delle tecniche anestesiolgiche sui tempi di inizio della chemioterapia adiuvante, e gli outcome precoci e tardivi dopo chirurgia per cancro del colon-retto (Stadio I - III)
Versione Protocollo	ENCORE, V1.0 21DIC20
Clinicaltrials.gov	NCT04493905
Background & Razionale	Il cancro del colon-retto (CRC) è la terza più comune forma di cancro nel mondo, con alta mortalità postoperatoria (2 – 6%) e bassa sopravvivenza a 5 anni (60%). Nonostante i progressi in ambito chirurgico, la chirurgia laparoscopica mininvasiva, negli ultimi anni, e la chemioterapia adiuvante post-chirurgica nello stadio III e stadio II avanzato, la prognosi a lungo termine è migliorata solo marginalmente. L’analgia epidurale è comunemente usata nella gestione perioperatoria dei pazienti trattati con chirurgia open per CRC. L’epidurale ha dimostrato di poter ridurre l’inflammation perioperatoria preservando la funzionalità immunologica, potendo rappresentare un beneficio sulla tumorigenesi perioperatoria. In numerosi studi retrospettivi, l’anestesia e la scelta dell’analgia hanno mostrato di poter migliorare la sopravvivenza a lungo termine, ma non sono stati ad oggi pubblicati studi randomizzati. Inoltre, recentemente, sono stati evidenziati benefici dell’anestesia con propofol rispetto all’anestesia inalatoria in relazione alla chirurgia oncologica, e molti pazienti richiedono analgesia epidurale, TIVA e anestesia locoregionale per gli interventi chirurgici, senza chiare evidenze da studi prospettici in merito nella letteratura.
Obiettivo primario	Valutare gli effetti delle tecniche anestesiolgiche su: Breve termine: tempi di inizio della chemioterapia adiuvante in pazienti con RIOT pianificato Lungo termine: tempo di recidiva a 3 anni. (vedi sezione 4.2 per i dettagli)
Obiettivi secondari	Morbilità postoperatoria a 0-30 giorni Durata della permanenza ospedaliera e days at home per 30 giorni (DAH-30) Eventi avversi correlati ai trattamenti oncologici (chemio e radioterapia)
Popolazione di studio	Pazienti con cancro del colon-retto allo stadio I-III (stratificati per stadio e tipo di cancro) con programmato intervento di chirurgia upfront a scopo curativo
Disegno dello studio	Studio prospettico, multicentrico, internazionale, osservazionale, pragmatico
Campione previsto	10000 pazienti da più di 200 centri (minimo 40 pazienti per centro)
Criteri di inclusione	Età superiore a 18 anni ASA I-III Interventi di chirurgia del cancro del colon-retto in stadio I-III in elezione (programmati), open o mininvasivi Consenso informato scritto e firmato ove richiesto dai Comitati Etici locali
Criteri di esclusione	Patologie renali o epatiche non controllate, insufficienza cardiaca limitante la mobilità, o cardiopatia ischemica (ASA IV-V) Disturbi del linguaggio o difetti cognitivi che impediscano la comprensione e la firma del consenso informato dei partecipanti Cancro del colon-retto allo stadio IV
Exposure	Questo è uno studio osservazionale, quindi non verranno effettuati interventi. Tipo di anestesia regionale (con epidurale vs senza epidurale) o anestesia generale (TIVA o inalatoria)

Outcome primari	<p>Tempi di ripresa della chemioterapia adiuvante postoperatoria prevista (numero di giorni dopo l'intervento)</p> <p>Tempo di recidiva del cancro a 3 anni (vedi sezione 4.2 per i dettagli)</p>
Outcome secondari	<p>Percentuale di complicanze entro 30 giorni dall'intervento chirurgico secondo la classificazione di Clavien-Dindo</p> <p>Altri eventi avversi non inclusi nella classificazione di Clavien-Dindo entro 30 giorni</p> <p>Durata della permanenza in ospedale definita come numero di giorni dall'intervento al ritorno nella struttura di provenienza</p> <p>Days at home per 0-30 giorni (DAH-30) dopo l'intervento chirurgico</p> <p>Eventi avversi correlati alla terapia oncologica</p>
Considerazioni statistiche	<p>Inizio della chemioterapia adiuvante: numero di pazienti che può cominciare la chemioterapia per coloro che ritornano al regime di terapia oncologica previsto (RIOT)</p> <p>Studi precedenti hanno mostrato che all'incirca il 15% dei pazienti non sono in grado di iniziare la chemioterapia adiuvante entro 8 settimane dall'intervento. La nostra ipotesi è che l'utilizzo dell'epidurale (vs. senza epidurale) o l'uso di propofol (vs. anestesia inalatoria) riduca questa percentuale al 10%. Stimiamo quindi che 1830 pazienti debbano avere una probabilità del 90% di riscontrare, con un livello di significatività al 5%, una riduzione dei tempi di inizio della chemioterapia superiori a 8 settimane, dal 15% nel gruppo senza epidurale o con anestesia inalatoria) al 10% nel gruppo con epidurale (o con TIVA).</p> <p>Se il 30% dei pazienti presentano CRC allo stadio I (senza quindi necessità di chemioterapia adiuvante) il campione dovrà essere aumentato del 30%, indicativamente a 2500 pazienti, per valutare i tempi di inizio della chemioterapia adiuvante (superiore o inferiore a 8 settimane) in coloro per i quali è programmato il ritorno al trattamento oncologico previsto. Questi dati saranno riuniti come outcome continuo (tempi di inizio della chemioterapia prevista post-intervento chirurgico) nel sottogruppo di pazienti in cui è previsto il RIOT)</p>
Tempi previsti dello studio	<p>Primo soggetto arruolato: Q3 2021</p> <p>Ultimo soggetto arruolato: Q2 2023</p>

## Lista delle abbreviazioni

ASA	American Society of Anaesthesiologists Physical status classification
CEA	Carcinoembryonic antigen
CRC	Colorectal cancer
TC	Tomografia computerizzata
CTN	Clinical Trial Network
CE	Comitato Etico
EDA	Analgesia epidurale
ESAIC	European Society of Anaesthesiology and Intensive Care
FLOX	5-Flourouracil, leucovorin, oxaliplatin
FOLFIRINOX	folinic acid (leucovorin), fluorouracil (5-FU), irinotecan (Camptosar), oxaliplatin (Eloxatin)
FOLFLOX	Folinic acid (leucovorin), Fluorouracil (5-FU) and Oxaliplatin (Eloxatin)
GCP	Good clinical practice
IRB	Institutional Review Board
RMN	Risonanza magnetica nucleare
CN	Coordinatore Nazionale
NRS	Numeric rating score
RIOT	Return to intended oncological therapy
CD	Comitato Direttivo

## 1. Struttura amministrativa

### 1.1. Ricercatore Capo

Max Bell, MD, PhD

Chairperson and Primary Investigator, ENCORE

MD, PhD, Associate Professor, Senior Lecturer

Head Consultant, ICU

Perioperative Medicine and Intensive Care Medicine

Karolinska University Hospital, Solna

Stockholm, Sweden

Email: [max.bell@sll.se](mailto:max.bell@sll.se)

Tel: +46 8 5177000

### 1.2 Comitato Direttivo e di Scrittura

Anil Gupta, MD, FRCA, PhD

Associate Professor

Institution for Physiology and Pharmacology

Karolinska Institutet

and Consultant Anaesthesiologist

Function: Perioperative Medicine and Intensive Care

Karolinska University Hospital

Stockholm, Sweden

Email: [anil.gupta@sll.se](mailto:anil.gupta@sll.se)

Tel: +46 8 51770387

Bernhard Riedel MB.ChB. FCA. FANZCA. FASE. MMed. MBA. PhD.

Director, Department of Anaesthetics, Perioperative & Pain Medicine

Peter MacCallum Cancer Centre

Email [Bernhard.Riedel@petermac.org](mailto:Bernhard.Riedel@petermac.org)

Donal Buggy

Professor of Anaesthesiology & Perioperative Medicine,

Mater University Hospital,

School of Medicine, University College Dublin, Ireland

And Consultant in Anaesthesiology & Perioperative Medicine,

Mater University Hospital & Mater Private Hospital,

Dublin, Republic of Ireland

Email: [donal.buggy@ucd.ie](mailto:donal.buggy@ucd.ie)

Mats Enlund, MD, PhD

Associate Professor, Sr Lecturer,

Senior Consultant in Anaesthesia & Intensive Care,

Central Hospital,

Västerås, Sweden

Email: [mats.enlund@regionvastmanland.se](mailto:mats.enlund@regionvastmanland.se)

Christian Buchli, MD PhD  
Associate Professor, Consultant Surgeon  
Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet and  
Department of Pelvic Cancer, Division of Coloproctology, Karolinska University Hospital Stockholm  
Email: [christian.buchli@sll.se](mailto:christian.buchli@sll.se)

Dr Shaman Jhanji  
Department of Anaesthesia, Perioperative Medicine and Critical Care,  
Royal Marsden Hospital and Division of Cancer Biology, Institute of Cancer Research, London, UK  
Email: [Shaman.jhanji@rmh.nhs.uk](mailto:Shaman.jhanji@rmh.nhs.uk)

Antje Gottschalk, MD, PhD  
Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine University Hospital Münster,  
Münster, Germany  
Email: [Antje.Gottschalk@ukmuenster.de](mailto:Antje.Gottschalk@ukmuenster.de)

Helene Beloeil, M.D., Ph.D.  
Professor of Anaesthesiology Critical Care Medicine and Perioperative Medicine  
Department of Anaesthesiology Critical Care Medicine and Perioperative Medicine  
Rennes University Hospital and School of Medicine, CHU de Rennes  
Rennes, France  
Email: [Helene.BELOEIL@chu-rennes.fr](mailto:Helene.BELOEIL@chu-rennes.fr)

Daniel Brattström, MD, PhD  
Department of Oncology  
Karolinska University Hospital, Solna  
Stockholm, Sweden  
Email: [Daniel.brattstrom@sll.se](mailto:Daniel.brattstrom@sll.se)

Hans de Boer, MD, PhD  
ESAIC Research Committee Representative  
Anaesthesiologist and Pain Specialist  
Department of Anaesthesiology Pain Medicine and Procedural Sedation and Analgesia  
Martini General Hospital Groningen , The Netherlands  
Email: [HD.de.Boer@mzh.nl](mailto:HD.de.Boer@mzh.nl)

**Statistico:**

Fredrik Granath,  
Associate Professor  
Biostatistician, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden  
Email : [Fredrik.granath@ki.se](mailto:Fredrik.granath@ki.se)

## 1.3 Sponsorizzazione

ENCORE è uno studio interamente sponsorizzato da un finanziamento della European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Clinical Trial Network (ESAIC CTN). Lo scopo della European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Clinical Trial Network è di fornire una infrastruttura per la ricerca clinica in ambito di Anestesia, Dolore, Terapia Intensiva e Medicina di Emergenza tramite studi collaborativi transnazionali a livello europeo. Nessuna altra istituzione o compagnia industriale è, o sarà coinvolta in finanziamento, pianificazione o conduzione dell'ENCORE Trial. E' comunque consentito, previa autorizzazione scritta da parte dello sponsor e del CD, proporre implementazioni nazionali o locali dello studio per contributi peer-reviewed a livello nazionale o locale.

Il CTN dell'ESAIC può essere contattato tramite:

Pierre Harlet, Study Coordinator

ESAIC Research Department – European Society of Anaesthesiology and Intensive Care

24, Rue des Comédiens – BE-1000 Brussels, Belgium

Tel: +32 2 226 6 633, Fax: +32 2 743 32 98

E-mail #1: [research@esaic.org](mailto:research@esaic.org); E-mail #2: [ENCORE@esaic.org](mailto:ENCORE@esaic.org)

## 2. ASPETTI ETICI E REGOLATORI

### 2.1 Deontologia dello studio

Il progetto di ricerca verrà realizzato seguendo il piano di ricerca e i principi enunciati nella versione attuale della Dichiarazione di Helsinki (revisione del 2013) redatta dalla World Medical Association, e nelle ICH-GCP Guidelines E6(R2). Verranno soddisfatti i requisiti elaborati dalle autorità regolatorie nazionali e locali.

### 2.2 Categorizzazione di rischio

Nessun intervento correlato allo studio verrà anticipato, e tutti i pazienti riceveranno i trattamenti di routine secondo gli standard stabiliti da ogni ente. Il tempo di recidiva sarà calcolato come la ricomparsa della patologia primaria (CRC) riscontrata tramite TC o RMN. La prima implica la somministrazione di una dose di radiazioni ionizzanti. Nonostante ciò, tutti i pazienti vengono solitamente sottoposti a TC di routine durante il follow-up con determinate tempistiche, variabili da nazione a nazione. Sebbene il nostro studio preveda di seguire i percorsi e i trattamenti abituali utilizzati in ogni ospedale/nazione, richiederemo l'esecuzione di una TC/RMN a distanza di 2 anni, dal momento che il TTR (in media) è all'incirca di 21 mesi. Se non è possibile eseguirla con queste tempistiche, si utilizzerà la prima TC/RMN eseguita dopo 2 anni ( $\pm$  3 mesi) per determinare eventuali recidive. Considerati i benefici dell'individuazione precoce delle recidive nei pazienti, il possibile danno radiologico aggiuntivo correlato alla procedura è ridotto.

### 2.3 Comitato Etico (CE) e Autorità Competenti (CA) o equivalenti

Lo studio proposto è di tipo osservazionale. Non sono quindi previste problematiche di tipo etico.

Sarà acquisito un consenso informato scritto da ogni paziente prima dell'arruolamento nello studio, se necessario.

In tutti i casi i centri partecipanti dovranno sottoporre lo studio al Comitato Etico (CE) locale per l'approvazione e l'ottenimento della documentazione comprovante l'avvenuta presentazione dello studio al CE.

Se il Comitato Etico non richiede un consenso informato, è necessario ottenere da esso un documento scritto in cui viene esplicitata l'esenzione alla raccolta del consenso informato. Questo procedimento dovrebbe avvenire prima dell'inizio del trial e in conformità ai requisiti normativi nazionali.

## 2.4 Informazione dei partecipanti e Consenso Informato

Se possibile, il modulo del consenso informato e ogni altro documento informativo che verrà rilasciato ai pazienti, così come l'eventuale materiale pubblicitario per il reclutamento dei pazienti (se utilizzato), dovrebbero venire sottoposti al CE e venire approvati dallo stesso. Il consenso informato dovrà essere acquisito come segue: ai pazienti verrà fornito il Documento Informativo per il Paziente approvato dal CE per permettere loro di prendere una decisione consapevole e informata sulla partecipazione allo studio, spiegando la natura dello studio, gli scopi l'assenza di procedure aggiuntive, la durata prevista, i potenziali rischi e benefici (vedere Appendice 2A Foglio Informativo per il Paziente e le Appendici 2B-2C Foglio Informativo per il Paziente e Consenso).

Ogni partecipante verrà informato del fatto che la partecipazione allo studio è volontaria e che potrà ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento e senza dare spiegazioni sul motivo, che il ritiro del consenso non avrà conseguenze sulla successiva assistenza medica e sul trattamento, e che non verrà raccolto nessun ulteriore dato, mentre i dati codificati già raccolti saranno pseudonimizzati e l'analisi potrà venire effettuata sui dati raccolti fino a quel momento.

I partecipanti saranno informati del fatto che la loro cartella clinica verrà esaminata esclusivamente da personale autorizzato, oltre al personale medico che li ha in carico. I partecipanti leggeranno le informazioni e avranno la possibilità di porre domande prima di firmare e datare il Consenso Informato, e riceveranno una copia del documento firmato (se richiesto dal Comitato Etico locale). I pazienti daranno conferma di aver ricevuto tempo sufficiente per prendere una decisione. Il Consenso Informato dovrà anche essere firmato e datato dal ricercatore (o da suo incaricato), e verrà conservato come parte dei registri dello studio.

Lo Sponsor fornisce una versione in Inglese del Foglio Informativo per il Paziente e del modulo di Consenso Informato (vedere ESAIC home page – ENCORE Trial). Tutte le traduzioni e gli adattamenti delle Appendici dovrebbero venire inviate allo Sponsor ESAIC per essere validati. A questo proposito dovrebbe essere seguita la guida pubblicata dallo Sponsor.

## 2.5 Privacy dei partecipanti

Il ricercatore difende il principio del diritto dei partecipanti alla privacy e deve ottemperare alle leggi sulla privacy. Nello specifico, deve essere garantito l'anonimato dei partecipanti durante le presentazioni dei dati nei meeting scientifici e nelle pubblicazioni su riviste scientifiche.

Le informazioni mediche individuali dei partecipanti ottenute come risultato di questo studio sono considerate confidenziali e ne è proibita la divulgazione a terzi. La riservatezza sarà ulteriormente assicurata dall'utilizzo di numeri identificativi per i pazienti, e nei database centrale verranno registrati solamente dati pseudonimizzati.

Ai fini di verifica dei dati, rappresentanti autorizzati dello Sponsor o un Comitato Etico possono richiedere accesso diretto a parti di cartelle cliniche rilevanti per lo studio, inclusa la storia clinica dei partecipanti.

## 2.6 Interruzione anticipata dello studio

ENCORE è uno studio osservazionale di coorte, per cui un'interruzione anticipata dello studio derivante da problematiche di tipo etico o di sicurezza è molto improbabile. In caso di insufficiente numero di partecipanti, la durata dello studio potrà essere estesa al fine di raggiungere la dimensione prevista del campione, pari a 10,000 pazienti. Se dopo un anno risulteranno arruolati meno di 10,000 pazienti, la durata dello studio potrà venire estesa per raggiungere questo target.

## 2.7 Integrazioni e modifiche

Solo il Comitato Direttivo (o personale da esso delegato) ha facoltà di integrare e/o modificare il protocollo.

I Coordinatori Nazionali e i Ricercatori Principali Locali riceveranno tempestivamente comunicazione di eventuali integrazioni/modifiche e verrà loro richiesto di presentarle a livello locale. La documentazione scritta dell'approvazione di integrazioni/modifiche verrà fornita dallo Sponsor e le integrazioni/modifiche sostanziali del protocollo verranno implementate solamente dopo l'approvazione del CE competente. Considerando la natura osservazionale dello studio, appare remota la possibilità di deviazioni dal protocollo non approvate preventivamente da Sponsor e CE a scopo di protezione dei diritti, della sicurezza e del benessere dei partecipanti. Queste deviazioni dovranno comunque essere documentate e segnalate allo Sponsor e al CE nel più breve tempo possibile.

Tutti le integrazioni/modifiche non sostanziali (come le modifiche di tipo amministrativo) verranno comunicate dal Ricarcatore Principale al CE ove necessario. E' responsabilità del Ricarcatore Principale comunicare con il proprio CE.

## 3. RAZIONALE E BACKGROUND

### 3.1. Razionale

Il cancro del colon-retto (CRC) è il terzo più comune tipo di cancro al mondo, con una elevata mortalità postoperatoria (2 – 6%) e una bassa sopravvivenza a 5 anni (60%). Nonostante i progressi in ambito chirurgico, l'utilizzo della chirurgia laparoscopica mininvasiva e la chemioterapia adiuvante post-chirurgica, la prognosi a lungo termine è migliorata solo marginalmente. L'analgesia epidurale è comunemente utilizzata come parte della gestione perioperatoria dei pazienti sottoposti a chirurgia open per cancro del colon-retto. Questa non solo riduce il dolore e lo stress, ma ha dimostrato di ridurre l'infiammazione perioperatoria e di preservare la funzionalità immunologica, tutti effetti che potrebbero rappresentare un beneficio nella tumorigenesi perioperatoria. In numerosi studi retrospettivi, l'anestesia e la scelta dell'analgesia hanno mostrato di poter migliorare la sopravvivenza a lungo termine, ma non sono ad oggi stati pubblicati studi randomizzati. Inoltre, recentemente, sono stati evidenziati benefici dell'anestesia con propofol rispetto all'anestesia inalatoria in relazione alla chirurgia oncologica, e molti pazienti richiedono analgesia epidurale, TIVA e anestesia locoregionale per gli interventi chirurgici, senza che vi siano in merito chiare evidenze derivanti da studi prospettici nella letteratura. Le domande sui reali benefici delle diverse tecniche anestesologiche sull'outcome postoperatorio e sulla ricomparsa della neoplasia rimangono quindi senza risposta, e permane un ampio scetticismo sia tra i chirurghi che tra gli anestesisti. E' perciò importante valutare gli outcome a breve e lungo termine nei pazienti sottoposti a chirurgia per cancro del colon-retto, comparando epidurale vs. senza epidurale o inalatoria vs. TIVA. Tuttavia gli studi prospettici randomizzati hanno alti costi e richiedono un numero elevato di pazienti, e i benefici della scelta del tipo di anestesia e analgesia sull'outcome sono tutt'ora incerti. E' presente una ampia variabilità nella scelta del tipo di anestesia in differenti aree del mondo per i pazienti sottoposti a chirurgia per cancro del colon-retto e una scarsità di evidenze scientifiche, con questo studio pragmatico e a basso costo sarà possibile rispondere ad alcune di queste importanti domande sulla miglior pratica anestesologica adottabile.

Verranno arruolati all'incirca 10,000 pazienti dai centri partecipanti di tutto il mondo, che verranno seguiti per un periodo di 3 anni per poter valutare gli outcome (inizio della chemioterapia adiuvante, morbilità a 30 giorni, recidiva della neoplasia e decesso). Il Clinical Trials Network della European Society of Anaesthesiology and Intensive Care avrà un ruolo importante verificando e garantendo la qualità, la documentazione e il follow-up.

### 3.2 Background

Negli Stati Uniti, come nella maggior parte del mondo occidentale, il cancro del colon-retto è il terzo tipo di cancro per mortalità. Nel 2016 ci sono stati più di 130,000 nuovi casi di cancro del colon-retto (CRC) con più di 45,000 decessi per cancro del colon-retto nei soli Stati Uniti (da American Cancer Society). In base allo stadio di malattia (Appendice 8), il tasso di sopravvivenza a 5 anni varia dal 14% (se presenti metastasi a distanza) al 90% (per malattia localizzata) con una media di sopravvivenza del 63% considerando l'insieme di tutti gli stadi. La prognosi sembra non variare significativamente tra cancro del colon e cancro del retto.

	Tasso di sopravvivenza a 3 anni*	Tasso di sopravvivenza a 5 anni**
Stadio I	95 – 99%	90%
Stadio II	90 – 95%	75%
Stadio III	75 – 80%	71%
Stadio IV	20 - 30%	14%
Tutti (combinati)	65 – 70%	63%

Tabella 1 : \* Majana et al, *Lancet Oncology* 2019;20:74-87 \*\* American Cancer Society ([www.cancer.org](http://www.cancer.org))

La resezione chirurgica oncologica è il pilastro del trattamento per il cancro del colon-retto potenzialmente curabile. Comunque, anche negli stadi I e II, una percentuale tra il 10% e il 30% presenterà recidiva di malattia. E' dimostrato che, anche con la miglior tecnica chirurgica, la chirurgia oncologica è associata a rilascio di cellule tumorali.

La morbilità e la mortalità postoperatoria precoce dopo chirurgia per cancro del colon-retto variano tra i diversi Paesi, ma hanno mostrato un costante miglioramento. In UK, tra il 2003 e il 2006, complessivamente, il tasso di decesso entro 30 giorni dall'intervento chirurgico nella popolazione di studio è stato il 6.7%. E' stata riscontrata una significativa variabilità nella mortalità operatoria nella popolazione, maggiore negli anziani, negli uomini, nelle persone socioeconomicamente svantaggiate, nei pazienti con stadio avanzato alla diagnosi o con comorbidità, e nei pazienti operati in emergenza. La mortalità a 30 giorni nel mondo occidentale è attualmente tra 1% e 2.5%, mostrando una riduzione di 3 volte negli ultimi 10 anni. Le cause più comuni sono i reinterventi, le perdite anastomotiche e le infezioni.

Al momento dell'intervento, una larga parte dei pazienti presenta un minimo residuo di malattia, sebbene possa non essere visibile (1). Inoltre, il trauma chirurgico stesso induce immunosoppressione (2) e può facilitare recidive nonché formazione di metastasi (3). Gli agenti anestetici, sia intravenosi che inalatori hanno mostrato di avere un effetto negativo sulla funzione immunitaria sia in vitro che in vivo (4,5).

I farmaci intravenosi usati durante la TIVA, come il propofol, possono migliorare la sopravvivenza rispetto all'anestesia inalatoria con sevoflurano o desflurano (6). Gli oppioidi riducono l'attività delle cellule Natural Killer (NK) e promuovono la proliferazione cellulare e l'angiogenesi (7,8). Le tecniche di analgesia neuroassiale, grazie alle quali viene minimizzato l'utilizzo perioperatorio di oppioidi, potrebbero quindi ridurre la risposta di stress chirurgico (9), preservare la funzionalità immunitaria postoperatoria, e prolungare la sopravvivenza (10).

In studi retrospettivi precedenti, l'utilizzo dell'anestesia epidurale in combinazione con l'anestesia generale è risultato associato ad incremento della sopravvivenza nei pazienti più anziani con cancro del colon-retto non metastatico, sottoposti a colectomia (11). Christopherson et al. hanno ottenuto risultati analoghi (12). Gottschalk et al., al contrario, non hanno riscontrato una associazione tra l'uso di anestesia epidurale e la riduzione del tasso di recidiva dopo intervento per cancro del colon-retto, ma hanno rilevato un possibile beneficio dell'anestesia epidurale nei pazienti più anziani (13). In uno studio retrospettivo, Gupta et al. mostrarono che l'anestesia epidurale riduceva la mortalità postoperatoria da tutte le cause nel cancro rettale ma non nel cancro del colon (14). Si ritiene che la tecnica chirurgica (chirurgia open o laparoscopica) svolga un ruolo nella comparsa di recidive e sulla sopravvivenza, con outcome leggermente migliori nella chirurgia laparoscopica (15).

La chemioterapia neoadiuvante e/o la radioterapia vengono a volte somministrate prima dell'intervento chirurgico per ridurre le dimensioni del tumore, in particolare nei pazienti con cancro del colon-retto. Studi recenti suggeriscono che la chemioterapia neoadiuvante può evitare la necessità di eseguire chemioterapia adiuvante nel CRC e in futuro potrebbe quindi esserci la tendenza ad utilizzare la chemioterapia neoadiuvante piuttosto che la adiuvante. Solitamente la chemioterapia adiuvante (AC) viene somministrata nei casi di cancro del colon-retto in stadio II e III, successivamente ad intervento chirurgico eseguito con successo con lo scopo di eliminare macroscopicamente il tumore. La chemioterapia adiuvante per CRC ha dimostrato di incrementare significativamente la sopravvivenza complessiva nello stadio III e tende ad aumentare la sopravvivenza libera da malattia in pazienti selezionati con CRC in stadio II ad alto rischio di recidiva. In questi studi il primo ciclo di chemioterapia è stato somministrato entro 8 settimane dall'intervento. Nella pratica clinica non è però sempre possibile iniziare la AC entro 8 settimane dall'intervento. Due recenti meta-analisi sulle tempistiche della chemioterapia adiuvante nel CRC hanno mostrato che i benefici della AC sulla sopravvivenza diminuiscono all'aumentare della distanza temporale dall'intervento (16,17). Maggiore è il ritardo, peggiore è la prognosi. Le tempistiche di inizio della chemioterapia adiuvante possono quindi avere un ruolo importante sull'outcome del paziente con CRC in stadio II/III che eseguirà chirurgia a scopo curativo. Diversi fattori perioperatori possono influenzare il rischio di recidiva, metastasi e sopravvivenza post chirurgia primaria per cancro.

Studi prospettici, randomizzati e controllati per la valutazione dell'impatto della tecnica anestesiológica sull'outcome del CRC sono molto attesi ma difficili da effettuare, dispendiosi in termini di risorse e di tempo, con costi proibitivi, e richiedono un grande numero di pazienti per poter valutare benefici in termini di sopravvivenza. Al contrario, studi osservazionali pragmatici, in cui i dati vengono raccolti prospetticamente a livello internazionale e multicentrico sono economici, semplici da effettuare e possono mostrare diversi fattori che abbiano effetti sull'outcome, utilizzando un disegno fattoriale.

### 3.3 Dati preliminari

In un piccolo studio prospettico, randomizzato, ancora in corso, con 200 pazienti reclutati (EPICOL), i dati preliminari sulle recidive di tumore (valutate sulla base di TC eseguite con cadenza annuale) e sulla mortalità da tutte le cause sembrano indirizzare verso la presenza di un outcome migliore nei pazienti in cui viene utilizzata l'analgesia epidurale come metodo principale per il controllo del dolore perioperatorio confrontato con l'analgesia totalmente intravenosa con morfina (Fig 1a and 1b). Sebbene in questo studio, che è basato su un campione di piccole dimensioni e con un periodo di follow-up breve, non siano state individuate differenze statisticamente significative tra i due gruppi, risulta esserci una separazione delle curve di Kaplan-Meier dei due gruppi dopo circa un anno. In uno studio retrospettivo del nostro gruppo di ricerca in cui abbiamo analizzato più di 600 pazienti in Svezia, abbiamo riscontrato differenze statistiche tra i gruppi, in favore dell'analgesia epidurale, in pazienti che hanno effettuato chirurgia rettale ma non per cancro del colon-retto (14).

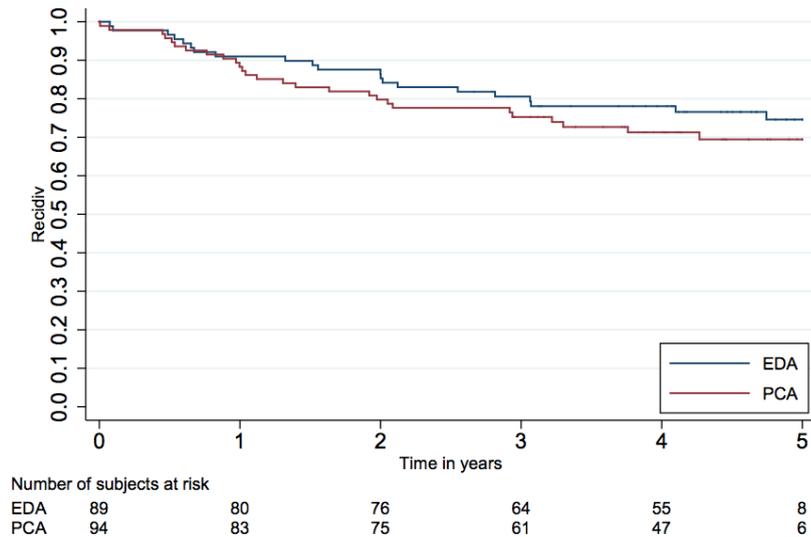


Fig 1a. Analisi di Kaplan-Meier per recidiva dopo chirurgia per CRC (dati preliminari)

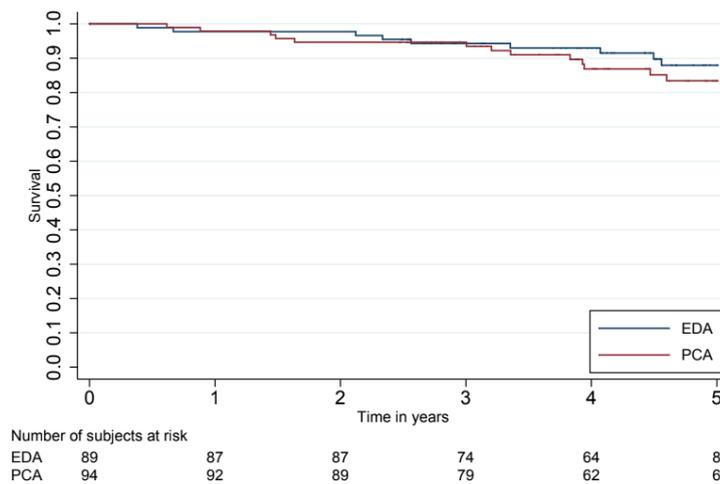


Fig 1b. Analisi di Kaplan-Meier per sopravvivenza dopo chirurgia per CRC (dati preliminari)

## 4. OBIETTIVI E OUTCOME

### 4.1. Obiettivi

L'obiettivo principale di questo studio osservazionale è di valutare se la scelta della tecnica anestesiológica influenza le tempistiche di inizio della chemioterapia adiuvante per il sottogruppo che ha in previsione il ritorno alla terapia oncologica (RIOT), e le recidive a 2/3 anni. Gli obiettivi secondari sono determinare l'incidenza delle complicanze postoperatorie (0 - 30 giorni), le recidive a 3 anni e i decessi correlati a cancro in seguito alla chirurgia per cancro del colon-retto.

## 4.2. Outcome primari

**Breve termine:** tempistiche di inizio della chemioterapia adiuvante (RIOT) in pazienti che eseguono chirurgia primaria per cancro del colon o del retto a scopo curativo, quando è previsto il trattamento con chemioterapia adiuvante (principalmente Stadio III, e in alcuni Stadi II di CRC).

**Lungo termine:** Tempo di recidiva del cancro determinata a 3 anni (vedere la definizione di tempo di recidiva alla voce “Definizioni”, Appendice 9)

## 4.3. Outcome secondari

- Percentuale di eventi avversi correlati alla chirurgia entro 30 giorni dall'intervento come classificato nella scala di Clavien-Dindo (Appendice 10)
- Altri eventi avversi non inclusi nella classificazione di C-D, entro 30 giorni
- Durata del ricovero, definita come numero di giorni dall'intervento al ritorno alla struttura di provenienza
- Eventi avversi correlati a terapia oncologica (vedere sezione 4.4 per la classificazione – Appendice 8)
- Days at home per 0-30 giorni (DAH-30) dopo l'intervento chirurgico

## 4.4. Altre variabili

### Variabili dei pazienti

Sesso, data di nascita, peso, altezza, consumo di tabacco/alcolici, comorbidità incluso l'ASA score (Appendice 11), MET e mDASI-4q score (vedi appendice 12), test di laboratorio (nello specifico albumina, Hb, creatinina, PCR e conta dei neutrofili), e altre se verrà ritenuto appropriato. Se disponibile, verrà registrato il valore dell'Antigene Carcinoembrionario (CEA).

### Variabili correlate a CRC

Sito della neoplasia primitiva (Colon: appendice, destro, trasverso, sinistro. Retto: distanza dal margine anale misurata con rettoscopia ad endoscopia rigido), TNM clinico, TNM patologico (incluso il margine di resezione circonfrenziale, classificazione R, e invasione vascolare extramurale)

### Variabili correlate al trattamento

- Oncologia: Preoperatorio (Chemioterapia: data di inizio e di fine, numero di cicli; Radioterapia: dose prescritta, data di fine)
- Postoperatorio (Chemioterapia: data di inizio e di fine, numero di cicli; Radioterapia: dose prescritta, data di fine)
- Chirurgia: data dell'intervento
- Tecnica (Mininvasiva: laparoscopica, robotica; Conversione ad open; Open)
- Segmento intestinale resecato (appendicectomia, resezione ileocecale, emicolectomia destra, emicolectomia destra estesa, colectomia trasversa, emicolectomia sinistra, sigmoidectomia colectomia totale, PME, TME, APE intersfinterica, ELAPE (extralevator APE), proctocolectomia, resezione multiviscerale)
- Ricostruzione (anastomosi primaria, stomia permanente)
- Durata della chirurgia e dell'anestesia
- Perdite totali di sangue e trasfusioni (GRC, plasma, piastrine, altri emoderivati)
- Anestesia: tipo (AG, epidurale + AG, spinale + AG, altre), metodica (TIVA, inalatoria, combinata)

- Analgesia postoperatoria: blocco epidurale/spinale, analgesia multimodale con PCA, altre

#### Eventi avversi correlati a chemioterapia

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Disestesia	Alterazione sensoriale lieve	Alterazione sensoriale moderata; limitazioni delle ADL strumentali	Alterazione sensoriale grave; limitazioni delle ADL di base

*Definizione: disturbo caratterizzato da alterazione della percezione sensoriale, consistente in sensazione anormale e spiacevole.*

Nevralgia	Dolore lieve	Dolore moderato; limitazione delle ADL strumentali	Dolore severo; limitazione delle ADL di base
-----------	--------------	--	--

*Definizione: disturbo caratterizzato da intensa sensazione di dolore lungo il decorso di uno o più nervi.*

Parestesie	Sintomi lievi	Sintomi moderati; limitazione delle ADL strumentali	Sintomi gravi; limitazione delle ADL di base
------------	---------------	---	--

*Definizione: disturbo caratterizzato da alterazione funzionale dei neuroni sensitivi risultante in una sensazione cutanea anormale con formicolio, intorpidimento, pressione, freddo e/o calore.*

Il paziente valuta ogni sintomo come migliorato o peggiorato dopo l'anestesia, secondo PROM (Patient reported outcome measure).

## 5. POPOLAZIONE DI RIFERIMENTO

### 5.1 Criteri di inclusione

- Età > 18 anni
- ASA I-III
- Programmata chirurgia in elezione per CRC in stadio I-III (open o laparoscopica)
- Consenso informato scritto (a meno che il Comitato Etico dia una deroga)

### 5.2 Criteri di esclusione

- Patologie renali o epatiche non controllate, insufficienza cardiaca con severa limitazione della mobilità o patologia ischemica cardiaca (ASA IV-V)
- Difficoltà di parola, linguaggio o alterazioni cognitive che impediscano al partecipante la firma del CI
- Cancro del colon-retto allo stadio IV

### 5.3. Criteri per l'interruzione / ritiro dei partecipanti

Data la natura osservazionale dello studio, il protocollo non definisce criteri per l'interruzione/ritiro dei partecipanti. I pazienti che decidono di abbandonare lo studio possono farlo in qualsiasi momento.

In questi casi non verranno raccolti ulteriori dati, mentre i dati codificati già raccolti verranno pseudonimizzati e le analisi verranno effettuate sui dati raccolti fino a quel momento.

## 6. METODI

### 6.1. Disegno dello studio

Questo è uno studio prospettico, multicentrico, internazionale, pragmatico e osservazionale.

### 6.2. Setting e partecipanti

Saranno inclusi i pazienti adulti (> 18 anni) negli ospedali partecipanti con diagnosi di cancro del colon-retto senza metastasi a distanza al momento della diagnosi e sottoposti a chirurgia primaria in elezione a scopo curativo con tecnica open o laparoscopica durante Q3 2021 – Q2 2023. Lo studio potrà terminare in anticipo se verranno inclusi 10,000 pazienti, o potrà essere prolungato se non verrà raggiunto questo obiettivo. Pazienti sottoposti a chirurgia palliativa o chirurgia di recidiva di cancro del colon retto già operato, o ancora coloro che necessitano di intervento chirurgico in emergenza, saranno esclusi. Agli ospedali partecipanti sarà inviato un questionario pre-studio (Appendice 3) per ottenere una valutazione standardizzata dei volumi di interventi chirurgici.

### 6.3. Gestione anestesilogica

La tecnica anestesilogica utilizzata in ciascun centro si baserà sui protocolli e sulla pratica clinica locale. Alcuni centri utilizzano l'epidurale, altri la spinale, come parte dell'anestesia regionale. Similmente, in centri diversi si utilizzano differenti oppioidi per il controllo del dolore nell'epidurale/spinale durante e dopo la chirurgia, in alcuni casi iniziando al termine dell'intervento e in altri già durante quest'ultimo. Anche la tecnica anestesilogica varia, con l'utilizzo di AG inalatoria con o senza remifentanil, piuttosto che la TIVA. Sono anche utilizzate combinazioni di differenti tecniche anestesilogiche regionali con l'anestesia generale. Non saranno effettuati cambiamenti della pratica clinica locale, ma verrà richiesto di documentare la specifica tecnica utilizzata in ciascun paziente per valutare queste ultime ed ogni tipo di evento associato. Al termine dello studio, in base al numero di pazienti in ciascun gruppo, e in seguito a discussione con il Comitato Direttivo, potrebbero venire analizzati specifici gruppi e sottogruppi.

### 6.4. Gestione chirurgica

Verrà registrata la precisa tecnica chirurgica (dipendente dalle caratteristiche del tumore) utilizzata in ciascun paziente. La scelta della metodica chirurgica, open o laparoscopica, sarà lasciata al singolo chirurgo, in base alle competenze personali e alla pratica clinica di ogni ospedale. La decisione del chirurgo in merito alla tecnica e all'invasività della chirurgia sarà definitiva e non modificabile dopo il reclutamento. Sarà lasciata alla discrezione del chirurgo l'eventuale conversione a tecnica open. L'analisi dei dati per questi pazienti verrà effettuata separatamente, ma trattandosi di uno studio pragmatico, questi pazienti verranno anche assegnati al gruppo cui appartengono al termine dell'intervento (per esempio i pazienti con conversione a tecnica open saranno assegnati al gruppo "chirurgia open").

## 6.5. Gestione Oncologica

La chemioterapia verrà prescritta seguendo i protocolli e la pratica clinica locale, e può comprendere:

- FOLFOX (standard)
- FLOX (in pazienti con patologie cardiache concomitanti)
- FOLFIRINOX (nei pazienti giovani, con tumori aggressivi)

La terapia viene solitamente somministrata a cicli, 12 in totale, come terapia neoadiuvante (prima dell'intervento) o come terapia adiuvante (dopo l'intervento). Variazioni da questi metodi standard saranno accettabili, in base alle routine ospedaliere locali. Saranno registrate le date precise di inizio della terapia neoadiuvante o adiuvante. L'oncologo strutturato che deciderà quando iniziare la chemioterapia (prima o dopo l'intervento) sarà in cieco riguardo la tecnica anestesiologicala. La data esatta di inizio della chemio e/o radioterapia (quando utilizzabile) verrà registrata. I chirurghi, gli oncologi e i radioterapisti solitamente formano un team che decide la precisa gestione in ogni singolo paziente (team multidisciplinare). La decisione di iniziare la chemioterapia potrà essere presa in fase preoperatoria (prevedendo o meno la somministrazione di terapia adiuvante) oppure in fase postoperatoria (basandosi sulle caratteristiche del tumore, sulla fragilità/capacità di tolleranza del paziente ecc.)

## 6.6. Gestione postoperatoria

La gestione postoperatoria verrà effettuata secondo la pratica clinica locale. Tutte le complicanze entro 30 giorni dall'intervento verranno registrate secondo la classificazione di Clavien-Dindo (Appendice 10). Inoltre, l'eventuale ricovero dei pazienti in Terapia Intensiva o Semi-Intensiva (invece che in degenza postoperatoria), verrà segnalata nella eCRF. Verrà registrata la quantità di analgesici utilizzati durante il periodo 0-48 ore dopo l'intervento (in equivalenti di morfina). Verrà inoltre registrata qualunque altra complicanza medica durante il periodo di 0-30 giorni dopo l'intervento (Appendice 13: Complicanze Postoperatorie). Verrà registrato il numero di Days At Home (intesa come luogo di residenza precedente) durante i 30 giorni successivi all'intervento, e verranno determinate le tempistiche di inizio della terapia oncologica adiuvante nei pazienti in cui questa sia prevista. Verranno registrati tutti i decessi che si verificheranno entro i 30 giorni.

## 6.7. Follow-up

I pazienti verranno monitorati durante il follow-up dai dipartimenti chirurgici e oncologici secondo le routine locali. A 3 anni di distanza verranno raccolti i dati delle cartelle cliniche di quei 3 anni, includendo i decessi, le recidive riscontrate mediante TC/RMN o esame clinico, il dosaggio del CEA (se eseguito), il tutto con le relative date di esecuzione. Dopo 3 anni non sono previsti ulteriori follow-up.

## 6.8. Procedure

Figura 1: Flowchart: diagramma schematico del disegno dello studio e delle procedure.



Verranno raccolti i seguenti dati

	Giorno prec.	Giorno di intervento (t=0)	Postoperatorio Giorno 1	Pre-dimissione	Follow-up 90 giorni	Follow-up 3 anni
Consenso, se necessario	X					
Terapia neoadiuvante	X					
Valutazione preoperatoria	X					
Esami ematici/TC/RMN	X		X			
Dati perioperatori		X				
Dati postoperatori		X	X			
Complicanze postoperatorie				X	X	
Terapia adiuvante					X	
TC/RMN						X
Recidiva/decesso						X

## 6.9. Durata prevista della partecipazione allo studio

L'inizio dello studio è preliminarmente previsto a Q3 2021, dopo aver ricevuto parere favorevole dai Comitati Etici. La raccolta dei dati continuerà per 3 anni o fino a che non verrà reclutato un totale di almeno 10,000 pazienti (vedere "7.1 Dimensione dello studio" sotto la sezione Metodi Statistici). Il follow-up dei pazienti dovrà continuare fino alla dimissione dall'ospedale e successivamente al domicilio per via telefonica a 30 giorni ( $\pm$  2 settimane) e a

3 anni ( $\pm$  3 mesi). Qualsiasi riammissione ospedaliera dovuta a complicanze verrà registrata (per le definizioni vedere l'Appendice 13).

## 6.10. Interventi

Questo è uno studio pragmatico e osservazionale, quindi non verranno effettuati interventi. I pazienti arruolati nello studio seguiranno un follow-up in base alle linee guida ospedaliere. Verranno raccolti i dati dalle cartelle cliniche dei pazienti, che saranno inseriti in una Case Record Form (CRF) standardizzata (Appendice 5), dopo l'anestesia e l'intervento chirurgico.

## 6.11 Centri partecipanti e ruolo dei Ricercatori Principali locali e nazionali

### 6.11.1 Questionario pre-studio

Prima dell'arruolamento del primo paziente, ogni centro compilerà un questionario pre-studio riguardante i dati demografici dell'ospedale, gli standard di cura locali, il numero di casi/anno e l'esperienza dei chirurghi nell'eseguire chirurgia open e laparoscopica. I contenuti del questionario sono elencati nell'Appendice 3. L'obiettivo è di includere almeno 40 pazienti per ogni centro. Si prevede che tutti i centri che desiderano partecipare allo studio verranno arruolati, per un massimo di 250 centri. Ogni centro avrà un Ricercatore Principale locale, e un Coordinatore Nazionale sarà in contatto con i centri partecipanti della propria nazione per accertare che sia stata ottenuta l'approvazione dei Comitati Etici, e per chiarire eventuali dubbi nel corso dell'arruolamento dei pazienti. Il Comitato Direttivo guiderà tutti gli stadi di reclutamento dei pazienti.

### 6.11.2 Coordinatori Nazionali

I Coordinatori Nazionali sono anestesisti o chirurghi nominati dall'EISAC e dal Comitato Direttivo per guidare il progetto nella propria nazione, e per:

- Identificare i centri partecipanti a livello nazionale e reclutare Ricercatori Principali locali negli ospedali che aderiranno allo studio
- Assistere nella traduzione dei documenti dello studio
- Assicurare che siano presenti le approvazioni previste a livello locale e/o nazionale prima dell'inizio del reclutamento dei pazienti
- Assistere e formare i Ricercatori Principali locali, monitorare la gestione dello studio secondo le Good Clinical Practice (ICH-GCP guidelines)
- Assicurare una buona comunicazione con la sede centrale dell'ESAIC e con i centri partecipanti nella propria nazione (ad esempio, durante il Data Cleaning il Coordinatore Nazionale farà confluire le informazioni e le richieste ai centri di pertinenza, garantendo assistenza se necessario).

### 6.11.3 Ricercatori Principali Locali

I Ricercatori Principali Locali sono anestesisti o chirurghi in ciascun centro partecipante, che hanno i seguenti compiti:

- Dirigere lo studio nel proprio centro
- Assicurare che tutte le approvazioni regolatorie ed etiche necessarie siano presenti per il proprio centro
- Assicurare un adeguato addestramento di tutti i componenti dello staff prima della raccolta dei dati
- Supervisionare giornalmente la raccolta dei dati e assistere lo staff per la risoluzione dei problemi

- Assicurare il tempestivo completamento delle eCRF e il follow-up dei pazienti; il Ricercatore Principale è primariamente responsabile nel garantire l'integrità dei dati raccolti. Sottoscrivendo i dati delle eCRF, il Ricercatore Principale Locale conferma l'integrità dei dati.
- Comunicare con la sede centrale dell'ESAIC e con il proprio Coordinatore Nazionale.

## 7. METODI STATISTICI

### 7.1. Dimensione dello studio

Outcome primario: inizio della chemioterapia adiuvante (numero di giorni dall'intervento chirurgico). Per i calcoli statistici, i dati verranno dicotomizzati in numero di pazienti che iniziano la chemioterapia in meno di 8 settimane o più di 8 settimane. Studi precedenti hanno mostrato che circa il 15% dei pazienti non possono iniziare la chemioterapia adiuvante entro 8 settimane dall'intervento chirurgico. La nostra ipotesi è che l'utilizzo dell'epidurale (vs. senza epidurale) o l'utilizzo del propofol (vs. anestesia inalatoria) abbasserà questa percentuale al 10%. Stimiamo quindi che siano necessari 1830 pazienti per avere una probabilità del 90% di rilevare, con una significatività del 5%, una riduzione dell'inizio della chemioterapia oltre le 8 settimane dal 15% nel gruppo senza epidurale (o con anestesia inalatoria) al 10% nel gruppo con epidurale (o TIVA). Se il 30% dei pazienti presenta cancro allo stadio III (in cui la chemioterapia adiuvante è lo standard di cura), la dimensione del campione necessaria sarà all'incirca di 2500 pazienti, valutando l'inizio della chemioterapia adiuvante (entro od oltre le 8 settimane) nei pazienti in cui è previsto un RIOT. Abbiamo quindi intenzione di reclutare nello studio 2500 pazienti allo stadio III e un totale di 10,000 pazienti.

### 7.2 Elaborazione dei dati

I dati verranno raccolti in ogni centro, pseudonimizzati e inseriti in una specifica eCRF. Le eCRF completate verranno inviate allo Sponsor, l'ESAIC Clinical Trials Network (ESAIC CTN) a Bruxelles, Belgio.

### 7.3 Analisi pianificate

#### 7.3.1 Analisi principali

Sono considerate appropriate le metodiche di statistica descrittiva quali media (SD), mediana [interquartili, range] e frequenze (in %). La precisione della stima verrà riportata con intervalli di confidenza del 95% per mostrare la prevalenza e l'incidenza di eventi avversi maggiori e complicanze.

Il metro di valutazione dell'outcome primario è rappresentato dai tempi di inizio della chemioterapia adiuvante nei pazienti in cui è previsto un RIOT. Verranno valutati su una scala continua (0-120 giorni) ma dicotomizzati in inizio entro od oltre le 8 settimane, e analizzati con test del Chi quadro. Per ogni gruppo verrà calcolata la mediana dei tempi di inizio della chemioterapia adiuvante e saranno comparati utilizzando il test U di Mann-Whitney.

Il Tempo di recidiva (TTR) sarà misurato in ciascun gruppo dicotomizzato come Sì/No e analizzato mediante stimatore di Kaplan-Meier e regressione di Cox.

Gli outcome secondari includono:

- Classificazione delle complicanze post operatorie secondo Clavien-Dindo (da grado 1 a 5), con calcolo della mediana per ogni gruppo, e analisi con Chi quadro o test di Fisher.

- Verranno misurati mortalità a 30 giorni, durata del ricovero, DAH-30 e mortalità a 1 anno, successivamente analizzati con il metodo più appropriato.

Saranno utilizzate analisi univariate per identificare variabili di potenziale interesse per analisi multivariate in aggiunta a stepwise selection. Specifici fattori o sottoinsiemi di interesse verranno ulteriormente approfonditi utilizzando modelli lineari misti. Gli outcome binari e categorici saranno analizzati mediante regressione logistica multivariabile, analisi di sopravvivenza e regressione di Cox, a seconda dei casi.

### 7.3.2 Datasets analizzati

Verrà analizzata la completezza di inserimento dei dati di tutti i partecipanti per tutte le variabili, in formato in formato pseudonimizzato. I pazienti verranno raggruppati per centro e stratificati per nazione per scopi epidemiologici.

### 7.3.3 Trattamento dei dati mancanti

Se un paziente ritira il consenso durante lo studio, verranno inclusi nell'analisi i dati raccolti fino a quel momento. Saranno utilizzati test statistici appropriati in caso di dati mancanti.

### 7.3.4 Deviazioni dalla pianificazione statistica prevista

Ogni deviazione dai modelli statistici previsti inizialmente sarà documentata e spiegata in ogni report. Si prevede che queste ulteriori analisi verranno riportate a posteriori nella Discussione e non nei Risultati.

## 8. GDPR, GESTIONE DEI DATI E DELLA QUALITA'

### 8.1 Qualità dei dati

Lo sponsor è responsabile nel garantire l'implementazione e il mantenimento della qualità dei dati e di sistemi di controllo della qualità mediante procedure operative standard (SOP) scritte, per assicurare che i dati siano generati, registrati e riportati nel rispetto del Protocollo, delle ICH-GPC, e dei requisiti normativi, e che tutta la conduzione dello studio si basi su questi criteri.

Valutazioni e controlli sulla qualità verranno applicati ad ogni stadio della gestione dei dati, per garantire l'affidabilità e la corretta processazione dei dati, elaborando procedure operative standard scritte per la raccolta e l'inserimento dei dati, utilizzando controlli di congruenza automatizzati, e formando i Coordinatori Nazionali e i Ricercatori Principali locali. Sarà compito dei Coordinatori Nazionali garantire la formazione dei Ricercatori Principali locali. I Ricercatori Principali locali si assicureranno che le eCRF siano compilate con cura e verificate con regolarità. Sarà responsabilità dei Ricercatori Principali locali effettuare controlli periodici e casuali per garantire la qualità dei dati del proprio centro. Lo Sponsor eseguirà in maniera casuale verifiche sui centri per verificare che i dati inseriti nelle eCRF non siano errati o impropri. Non sono previste visite di monitoraggio on-site da parte dello Sponsor.

Lo Sponsor ha il compito di assicurare la disponibilità di tutte le parti coinvolte a garantire accesso diretto a tutti a tutti i centri e a tutte le fonti di dati e documenti allo Sponsor stesso a scopo di monitoraggio e auditing, nonché per ispezione da parte di autorità regolatorie nazionali ed estere. Ogni accordo tra lo Sponsor e il

ricercatore, il centro o qualsiasi altra parte coinvolta nello studio, sarà scritto, come parte del Protocollo o separato da esso. Il Ricercatore Principale dovrà firmare e datare ciascuna versione del Protocollo per confermarne la ricezione e l'accettazione. Non saranno imposte tasse o elargiti compensi ai ricercatori e/o alle istituzioni partecipanti per il reclutamento dei pazienti.

## 8.2 Gestione dei dati e conservazione/archiviazione dei documenti

All'ospedale verrà fornito un registro (Appendice 6) che conterrà i nomi dei pazienti e i numeri identificativi specifici per ogni ospedale, per permettere di collegare il paziente al proprio numero identificativo.

I dati saranno quindi raccolti nei singoli centri su Case Report Forms (CRF) cartacee (Appendice 5). Le CRF conterranno esclusivamente i numeri identificativi dei pazienti e non vi saranno riportati nomi, iniziali o codici identificativi ospedalieri dei pazienti.

I ricercatori locali trascriveranno tutti i dati raccolti nelle CRF in CRF elettroniche online. I dati quindi saranno raccolti in prima battuta su CRF cartacee e successivamente inseriti in maniera pseudonimizzata nelle Case Report Form elettroniche (eCRF) dallo staff locale, utilizzando i numeri identificativi dei pazienti (PIN).

Sia le CRF cartacee che quelle elettroniche saranno in lingua inglese per tutti i centri coinvolti nello studio. Le CRF cartacee saranno conservate in un ufficio o in un armadio chiuso a chiave secondo la regolamentazione locale e nazionale fino a quando lo Sponsor decreterà l'archiviazione dello studio.

L'accesso ai sistemi di inserimento dei dati sarà protetto da uno username e da una password personali e riservati.

Nessun nominativo, iniziale o codice identificativo ospedaliero dei pazienti verrà raccolto o conservato nelle CRF cartacee o elettroniche. Ogni centro conserverà un registro dei pazienti riservato, che collegherà ogni CRF/eCRF al relativo paziente mediante il PIN di quest'ultimo. Il registro verrà conservato sottochiave insieme alle CRF. I dati saranno gestiti in maniera riservata, archiviati per tutta la durata dello studio e per 10 anni (o più, se richiesto dalle norme locali) per ulteriori pubblicazioni. Ogni centro conserverà un Investigator File che includerà: Protocollo, approvazione del Comitato Etico, delegation log, modulo di Consenso Informato tradotto in lingua locale, moduli di Consenso Informato firmati (se previsti dal proprio Comitato Etico), ecc.

I dati pseudonimizzati verranno analizzati dall'istituto di statistica dello studio (Stoccolma, Svezia), che conserverà i dati fino alla pubblicazione. A pubblicazione avvenuta, i dati dovranno venire inviati alla sede centrale dell'ESAIC a Bruxelles per l'archiviazione, procedendo alla distruzione dei dati nell'istituto di statistica. Un relativo documento firmato e datato dallo statistico dello studio e dal Ricercatore Capo verrà inviato alla sede centrale dell'ESAIC. L'ESAIC dichiara di rispettare le leggi di protezione dei dati delle nazioni europee partecipanti. L'intera gestione dei dati personali soddisferà le GCP Guidelines. Tutti i dati raccolti rimarranno di proprietà dello Sponsor.

Lo sponsor e i singoli centri conserveranno e aggiorneranno il proprio fascicolo permanente di sperimentazione clinica secondo le ICH-GCP Guidelines E6(R2).

### 8.3 Riservatezza e protezione dei dati

Per salvaguardare la riservatezza dei dati dei pazienti, verrà assegnato loro un codice identificativo per codificare i dati. Il registro riservato che collega il codice identificativo del paziente e i dati che rendono il paziente identificabile saranno conservati separatamente in un armadietto chiuso a chiave, accessibile esclusivamente al personale autorizzato, e i relativi file informatici saranno protetti da username e password personali e riservate. Le eCRF saranno abbinabili tramite i codici di identificazione dei pazienti, e non includeranno nominativi, iniziali, date di nascita o numeri identificativi ospedalieri; per cui nessun dato che permetta l'identificazione dei pazienti sarà direttamente accessibile dalle eCRF. La protezione dei dati sarà garantita da una codifica e dall'uso di un database protetto con accesso riservato tramite login individuale e diritti utente differenziati e gradualmente. Inoltre, verranno archiviati a livello centrale esclusivamente dati criptati. I server del database saranno fisicamente collocati nell'Unione Europea, e i dati potranno essere trasferiti solamente a server situati in Stati membri dell'UE o in paesi in cui il livello di protezione dei dati personali è stato riconosciuto come adeguato dalla Commissione Europea sulla base del General Data Protection Regulation (GDPR, Articolo 45).

L'accesso diretto a tutte le informazioni rilevanti dello studio nonché alle fonti dei dati e ai documenti sarà permesso allo Sponsor, ai Coordinatori Nazionali, ai Comitati Etici e alle autorità regolatorie, a scopo di monitoraggio, auditing o ispezione. L'intera gestione dei dati personali rispetterà le GCP Guidelines e soddisferà rigorosamente i requisiti imposti a livello nazionale e dal GDPR. Per qualsiasi ulteriore domanda contattare l'ESAIC Data Protection Officer all'indirizzo email [privacy@ESAIC.org](mailto:privacy@ESAIC.org) o all'indirizzo fisico 24, Rue des Comédiens 1000, Bruxelles, Belgio.

L'Appendice 15 – Panoramica sulla protezione dei dati, è destinata ad ogni persona coinvolta nello studio ENCORE per ottenere una migliore comprensione del flusso dei dati e dell'archiviazione dei dati dello studio.

L'Appendice 16 – Legittimità dell'elaborazione dei dati – GDPR, può essere utilizzata per dare ai pazienti una panoramica sull'elaborazione dei dati di questi ultimi. La prima parte del documento elenca nel dettaglio le informazioni che possono essere date al paziente, mentre la seconda espone questi concetti per i ricercatori locali.

## 9. POLICY DI PUBBLICAZIONE E DIFFUSIONE

### 9.1 Pubblicazione dei risultati

I dati raccolti da questo progetto potranno essere usati per la pubblicazione di uno o più studi su riviste scientifiche peer-reviewed internazionali di elevata qualità, e presentati all'Euroanaesthesia ed a convegni nazionali e internazionali. I membri del Comitato Direttivo e altri ricercatori particolarmente coinvolti (vedi sotto) che soddisfano i criteri, faranno parte del gruppo di scrittura dello studio. I membri del gruppo di scrittura e i "Ricercatori ENCORE" saranno autori delle pubblicazioni derivanti dall'ENCORE. Quando presenterà il manoscritto scientifico, il corresponding author specificherà il nome del gruppo come "ENCORE Investigators". Come raccomandato dall'International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>; accessed July 12th 2020), la authorship verrà valutata sulla base del contributo al reclutamento dei pazienti, all'acquisizione dei dati, all'analisi e interpretazione dei dati, alla scrittura del lavoro scientifico e alla raccolta di fondi nazionali/locali E all'approvazione finale della versione che sarà pubblicata E all'affidabilità su tutti gli aspetti del lavoro, nel garantire che le questioni

riguardanti l'accuratezza e/o l'integrità di ogni parte della ricerca siano approfondite adeguatamente e risolte. Come da raccomandazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors, l'intestazione dell'articolo identificherà il diretto responsabile del manoscritto scientifico, e MEDLINE elencherà come autori i nomi che compaiono nell'intestazione. Per assicurare che MEDLINE elenchi i nomi degli autori membri del gruppo, sarà presente una nota associata all'intestazione che affermerà chiaramente che i nominativi individuali sono presenti all'interno dell'articolo e che quei nominativi sono degli autori. Tutti i collaboratori saranno elencati nell'appendice dell'articolo e saranno indicizzati su PubMed (in base alla Policy di authorship - Appendice 14). Al ricercatore Principale Locale sarà richiesto di inviare i nominativi dello staff coinvolto attivamente nel proprio centro, tramite il Modulo di Rapporto di Fine Studio (Appendice 7). Se il numero di pazienti reclutati da un centro/nazione risulterà troppo basso per dimostrare un'attività di reclutamento sufficiente, il Comitato Direttivo valuterà la legittimità dell'authorship. La decisione finale sarà affidata al Ricercatore Capo in accordo con l'ESAIC e i membri del Comitato Direttivo, nonché con la policy della rivista scientifica. In generale, ogni centro partecipante che arruolerà almeno 40 pazienti potrà designare due ricercatori che saranno menzionati nella pubblicazione. Il numero di ricercatori permessi per ciascun centro sarà determinato dal numero di pazienti arruolati da quello stesso centro, come descritto nella seguente Tabella 2.

Tabella 2: numero di ricercatori citati sulla base del numero di pazienti arruolati:

Numero di pazienti completati	Numero di ricercatori
15-39	1
40-70	2
71-100	3
>100	4

La presentazioni a convegni internazionali saranno riservate ai membri del Comitato Direttivo o ai loro delegati. I Coordinatori Nazionali potranno presentare il lavoro a convegni nazionali previa approvazione del Comitato Direttivo e dello Sponsor. L'ESAIC Clinical Trial Network sarà riconosciuto in tutte le pubblicazioni e presentazioni.

## 9.2 Analisi secondarie, sotto-studi, condivisione dei dati

Dopo la pubblicazione dei dati aggregati sarà consentito ai centri di utilizzare i propri dati pseudonimizzati per presentazioni e pubblicazioni locali. Non è permessa la pubblicazione di dati duplicati.

Il set di dati pseudonimizzati aggregati potrà essere reso disponibile per analisi secondarie dietro richiesta specifica sotto forma di proposta di studio dettagliata (comprensiva di policy di authorship) al Comitato Direttivo. L'approvazione finale di queste potenziali analisi secondarie è affidata al Comitato Direttivo. Prima della presentazione ad una rivista, gli articoli basati sui dati aggregati saranno valutati dal Comitato Direttivo, che potrà anche richiedere delle revisioni degli stessi. L'authorship di ogni pubblicazione derivata dai dati aggregati dovrà includere il nome del gruppo "ENCORE Investigators" e i nomi dei membri del Comitato Direttivo che hanno dato un particolare contributo alla realizzazione dell'articolo, mediante un'intestazione che specifichi chiaramente che i nominativi sono presenti all'interno dell'articolo e che precisi quali nominativi si riferiscono agli autori e quali ai collaboratori. Per trasparenza, l'articolo originale dovrà essere citato in tutti gli articoli di analisi secondaria.

Eventuali richieste di condivisione dei dati per meta-analisi eseguite personalmente dovranno pervenire allo Sponsor e al Comitato Direttivo. Lo Sponsor (ESAIC CTN) potrà utilizzare i dati pseudonimizzati aggregati per analisi interne e a fini didattici.

## 10. FINANZIAMENTO E SUPPORTO

ENCORE è finanziato dalla European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Clinical Trial Network (ESAIC CTN). La presentazione per ottenere fondi nazionali o locali per finanziare implementazioni nazionali o locali dello studio è permessa previa autorizzazione scritta da parte dello Sponsor e del Comitato Direttivo. I membri del Comitato Direttivo dichiarano di non avere conflitti di interessi (una dichiarazione sul conflitto di interessi, firmata da ogni membro del Comitato Direttivo sarà conservata dallo Sponsor).

## 11. ASSICURAZIONE

ENCORE è uno studio osservazionale, con rischio trascurabile. Potrà venire richiesta un'assicurazione sulla base di accordi individuali tra il Ricercatore Principale e l'ufficio legale competente. L'ESAIC ha un'assicurazione per responsabilità civile per tutelare lo Sponsor nell'eventualità di danni a partecipanti allo studio derivanti dalla gestione della ricerca da parte dell'ESAIC. Ciò non modifica in alcun modo la responsabilità di un centro per qualsiasi negligenza da parte del proprio staff.

## 12. RIFERIMENTI:

1. Denis MG, Lipart C, Leborgne J, et al. Detection of disseminated tumour cells in peripheral blood of colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 1997; 74:540–4.
2. Torrance HD, Pearse RM and O'Dwyer MJ: Does major surgery induce immune suppression and increase the risk of postoperative infection? *Current opinion in anaesthesiology* 29: 376-383, 2016.
3. Hogan BV, Peter MB, Shenoy HG, Horgan K and Hughes TA: Surgery induced immunosuppression. *Surgeon* 9: 38-43, 2011.
4. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K and Ben-Eliyahu S: Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg* 97: 1331-1339, 2003.
5. Snyder GL and Greenberg S: Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 105: 106-115, 2010.
6. Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S. Long-term Survival for Patients Undergoing Volatile versus IV Anesthesia for Cancer Surgery: A Retrospective Analysis. *Anesthesiology*. 2016;124:69-79.
7. Nguyen J, Luk K, Vang D, et al: Morphine stimulates cancer progression and mast cell activation and impairs survival in transgenic mice with breast cancer. *Br J Anaesth* 113 Suppl 1: i4-13, 2014.
8. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, et al: Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res* 62: 4491-4498, 2002.

9. Ahlers O, Nachtigall I, Lenze J, et al: Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 101: 781-787, 2008.
10. Homburger JA and Meiler SE: Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Current opinion in anaesthesiology* 19: 423-428, 2006.
11. Cummings KC, 3rd, Xu F, Cummings LC and Cooper GS: A comparison of epidural analgesia and traditional pain management effects on survival and cancer recurrence after colectomy: a population-based study. *Anesthesiology* 116: 797-806, 2012.
12. Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P and Johnson FE: Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg* 107: 325-332, 2008.
13. Gottschalk A, Ford JG, Regelin CC, et al: Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology* 113: 27-34, 2010.
14. Gupta A, Bjornsson A, Fredriksson M, Hallbook O and Eintrei C: Reduction in mortality after epidural anaesthesia and analgesia in patients undergoing rectal but not colonic cancer surgery: a retrospective analysis of data from 655 patients in central Sweden. *Br J Anaesth* 107: 164-170, 2011.
15. Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A, Pique JM. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg*. 2008;248(1):1-7.
16. JJ Biagi, MJ Raphael, WJ Mackillop, et al: Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis *JAMA* 305: 2335– 2342, 2011
17. G Des Guetz, P Nicolas, GY Perret, et al: Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis *Eur J Cancer* 46: 1049– 1055, 2010

## 13. LISTA DELLE APPENDICI

Appendice 1 – Sinossi dello studio

Appendice 2 – Foglio Informativo per il Paziente e Consenso - generico

Appendice 2A – Foglio Informativo per il Paziente – Interesse legittimo

Appendice 2B – Foglio Informativo per il Paziente e Consenso – Interesse legittimo

Appendice 2C – Foglio Informativo per il Paziente e Consenso – Consenso

Appendice 3 – Questionario pre-studio per la partecipazione dei centri nell’ENCORE trial

Appendice 4 – Approval Documentation Coversheet

Appendice 5 – Case Report Form

Appendice 6 – Registro Riservato dei Pazienti

Appendice 7 – Modulo di Rapporto di Fine Studio

Appendice 8 – Stadiazione del cancro del colon-retto

Appendice 9 – Definizioni

Appendice 10 – Classificazione di Clavien Dindo

Appendice 11 – ASA

Appendice 12 - mDASI - q4

Appendice 13 – Complicanze postoperatorie

Appendice 14 – Policy di authorship

Appendice 15 – Panoramica sulla protezione dei dati

Appendice 16 – Legittimità dell’elaborazione dei dati – GDPR