



**TITLE: TIMING TO MINIMALLY INVASIVE SURGERY AFTER NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY FOR RECTAL CANCER: A MULTICENTER RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL**

**ACRONYM: TiMiSNAR**

**VERSION: V2.2018\_2018\_28\_11**

**Date 28/11/2018**

**NCT03465982**

**PRINCIPAL INVESTIGATOR**

**Igor Monsellato, MD, PhD**

**SS. Biagio, Antonio e Cesare Arrigo Hospital, Alessandria, Italy**

**CO-INVESTIGATOR**

**Fabio Priora, MD**

**SS. Biagio, Antonio e Cesare Arrigo Hospital, Alessandria, Italy**

## TiMiSNAR

### TIMING TO MINIMALLY INVASIVE SURGERY AFTER NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY FOR RECTAL CANCER: A MULTICENTER RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

#### Background e razionale

È ormai noto che il trattamento radiochemioterapico neoadiuvante ha stabilito dei buoni risultati nella riduzione del rischio delle recidive locali del cancro del retto, quando è seguito dalla TME (total mesorectal excision).

Nei tumori del retto basso, la sola chirurgia ha il 30% di sopravvivenza a 5 anni e una percentuale di recidiva locale del 55-65%, con un intervallo libero da malattia del 30-35%. La somministrazione preoperatoria di chemioterapia con fluoropirimidine ha migliorato il controllo locale sulle recidive del 7%.

L'intervallo di tempo tra la chirurgia ed il trattamento neoadiuvante, tuttavia, è ancora dibattuto. Studi retrospettivi hanno dimostrato negli ultimi anni che la regressione del tumore può essere lenta e non completa anche per mesi. Più recentemente, alcuni studi hanno dimostrato un aumento della percentuale della risposta patologica completa correlato ad un intervallo più lungo di attesa dopo il trattamento neoadiuvante, sebbene altre esperienze non abbiano evidenziato alcuna influenza di tale intervallo sulla pCR e sui risultati tecnici chirurgici.

Nel LYON trial la percentuale di pCR completa o quasi completa è aumentata dal 10.3% al 26% ed in altri studi retrospettivi è stata del 23-30%. Tali risultati possono essere interpretati con la relazione tra la radioterapia e la regressione tumorale: il danno sul DNA avviene durante l'irradiazione, ma la lisi cellulare si presenta entro le successive settimane. Un recente studio ha confrontato la risposta completa in 35 pazienti neoadiuvati suggerendo che il maggior effetto di downstaging avverrebbe tra la nona e la quattordicesima settimana dopo il trattamento.

Nello Stockholm III trial, inoltre, è stata riportata una percentuale significativamente bassa di complicanze post-operatorie nel gruppo lungo, anche se non descritte in altri studi dove la morbilità e le complicanze erano sovrapponibili al trattamento standard.

Tutte queste esperienze presentano tuttavia alcuni biases: assenza di randomizzazione, la scelta personale del chirurgo sull'intervallo dopo neoadiuvante, differenti stadi patologici e risposta al trattamento neoadiuvante, che possono aver influenzato in qualche modo i risultati.

## **Sinossi dello studio TiMiSNAR**

Il TiMiSNAR (Timing to Minimally Invasive Surgery after Neoadjuvant chemoRadiotherapy for rectal cancer) è un trial multicentrico prospettico randomizzato controllato a gruppi paralleli che confronta l'intervallo standard vs un intervallo ritardato di 4 settimane dopo trattamento neoadiuvante per la chirurgia nel trattamento curativo del cancro del retto. Verranno arruolati 340 pazienti equamente divisi in due bracci che saranno sottoposti a chirurgia dopo 8 vs 12 settimane dal trattamento radiochemioterapico. L'intervallo di arruolamento sarà di 5 anni ed il follow-up finirà 5 anni dopo che l'ultimo paziente sarà incluso nello studio.

### **Criteri di inclusione dei pazienti nello studio**

1. Età > 18 anni
2. Tumori cT3/4 cN0/+ M0 (confermati alla TC e alla RM)
3. Tumori con insorgenza dal retto distale o medio ed estensione entro 15 cm dal margine anale (m.a.)
4. Pazienti candidabili a chirurgia resettiva con TME
5. Pazienti candidabili a trattamento chirurgico minivasivo (laparoscopia standard o robotica)
6. Pazienti candidabili a trattamento radiochemioterapico
7. Pazienti idonei a sottoscrivere un consenso informato specifico
8. Pazienti idonei a compilare i questionari richiesti sulla qualità di vita

### **Criteri di esclusione dei pazienti nello studio**

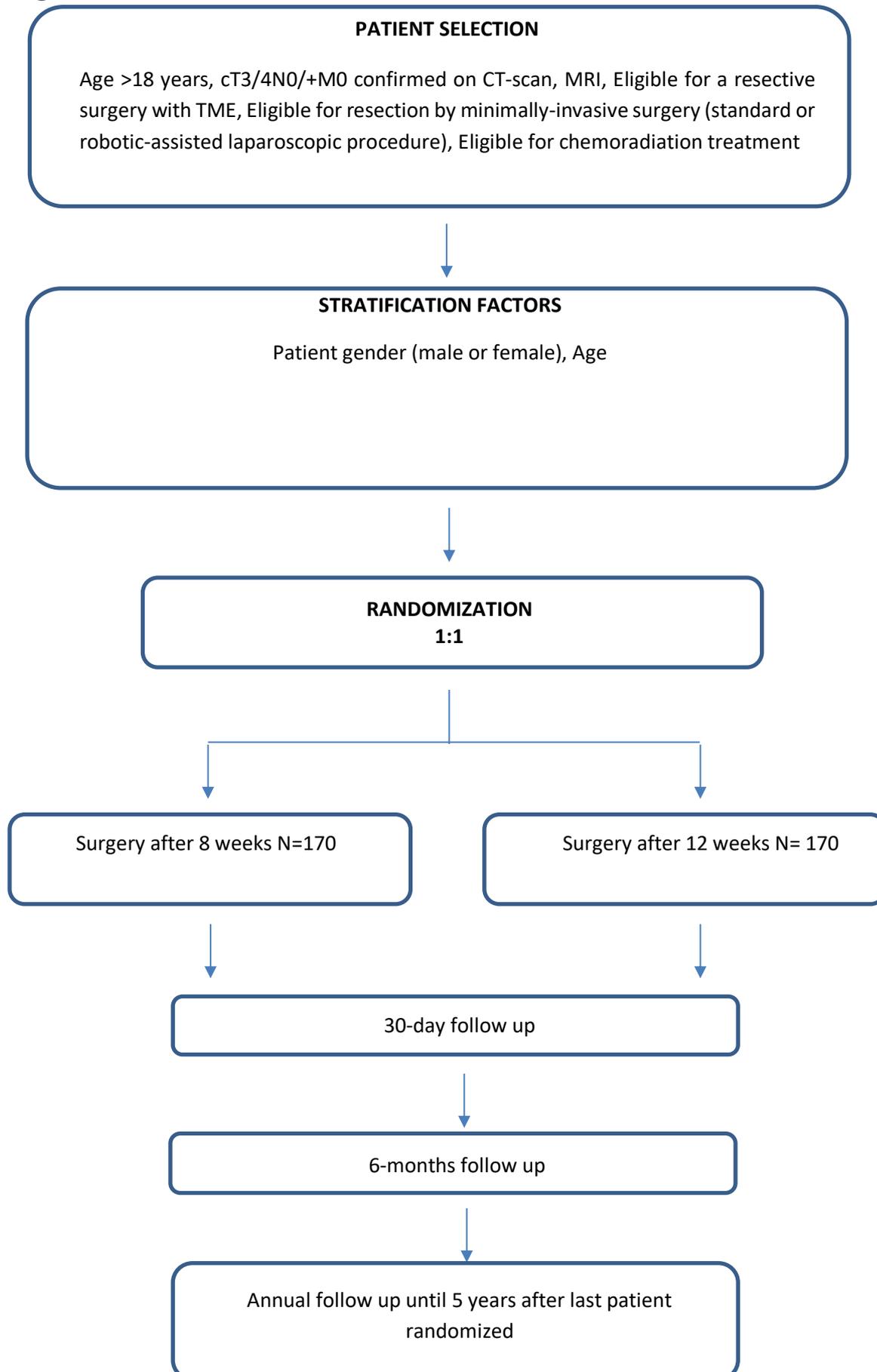
1. Malattia metastatica
2. Carcinoma squamoso del canale anale
3. Tumori sincroni che richiedono una resezione segmentaria del colon (escluse le lesioni benigne)
4. Anamnesi di disturbi psichiatrici o altre condizioni cliniche che potrebbero precludere al paziente l'accesso al trial
5. Gravidanza
6. Impossibilità a completare il trattamento neoadiuvante
7. Impossibilità a sottoscrivere il consenso informato

8. Precedenti trattamenti radianti sulla pelvi
9. Malattie infiammatorie croniche intestinali
10. Sindromi ereditarie coloretali
11. Precedenti neoplasie, esclusi i tumori cutanei non melanocitici e tumori della tiroide ad istologia papillare o follicolare

### **Criteri di eleggibilità dei centri partecipanti**

Tutti i centri che parteciperanno al trial dovranno soddisfare i seguenti criteri:

1. Esperienza riconosciuta e documentata in campo chirurgico mininvasivo (chirurgia standard laparoscopica, robotica e transanale correntemente eseguita nel centro)
2. Possibilità di eseguire il percorso clinico diagnostico richiesto nel trial
3. Possibilità di fornire il trattamento neoadiuvante come descritto nel trial
4. Capacità prevista di reclutare un minimo di 15 pazienti per anno nel trial

**Algoritmo dello studio**

## Planning dello studio

	Screening	Tempo 0 (pre-randomizzazione)	Pre trattamento neoadiuvante	Post trattamento	Chirurgia	Valutazione istopatologica	Valutazione clinica a 30 giorni	Valutazione clinica a 6 mesi	Valutazione clinica annuale
Visita clinica	x	x	x	x			x	x	x
Markers tumorali	x			x			x	x	x
Diagnostica strumentale	x			x				x	x
Test di Gravidanza	x								
Form di elegibilità	x								
Consenso informato			x						
Questionari			x				x	x	x
Form di			x						
Randomizzazione									
Randomizzazione			x						
Iconografia del pezzo operatorio						x			
Esame istologico						x			
Form patologico						x			
Form operatorio					x				
Form Valutazione clinica a 30 giorni							x		
Form valutazione clinica a 6 mesi								x	
Form valutazione clinica annuale									x
Form Complicanze				x	x		x		
Form Eventi avversi				x	x		x		

## Valutazione pretrattamento e raccolta dati

- ✓ **La valutazione pretrattamento sarà condotta secondo la prassi routinaria.**

I dati raccolti comprendono:

- I dati personali e demografici compresi BMI e sesso
- Data della diagnosi
- Esami clinico-diagnostici effettuati
- Trattamento neo-adiuvante
- Intervento programmato (resezione anteriore, resezione intersfinterica, amputazione addominoperineale)
- La conferma di eleggibilità del paziente
- Consenso informato scritto (vedi allegato)
- Data di randomizzazione

I pazienti saranno inoltre invitati a completare dei questionari sulla qualità di vita già standardizzati a livello internazionale (SF-36 e IFM-20), sulla funzionalità sessuale ed urinaria (IPSS e IIEF / FSFI), sulla continenza anale (LARS e Wexner score) dopo aver accettato di partecipare allo studio (consenso informato). I questionari sono allegati alla presente sinossi.

## Valutazione post-operatoria e raccolta dati

- ✓ **L'assistenza post-operatoria sarà eseguita come da prassi routinaria.**

I dati raccolti comprendono:

- Durata del trattamento neoadiuvante
- Eventuali tossicità al trattamento neoadiuvante
- Durata della degenza postoperatoria
- Complicanze post-trattamento e loro grado
- Indicazione di ogni ulteriore intervento chirurgico richiesto con motivazione
- Compilazione dei questionari sopracitati.

## Follow-up e raccolta dati

A 30 giorni, 6 mesi ( $\pm$  2 settimane) per i primi 3 anni, ogni anno per i successivi 2 anni dall'intervento verrà eseguita una valutazione clinica per tutti i pazienti. Il follow-up sarà, quindi, strutturato nel modo seguente:

6 mesi

1 anno fino a che l'ultimo paziente arruolato non abbia ottenuto un follow-up di 5 anni.

I dati raccolti comprendono:

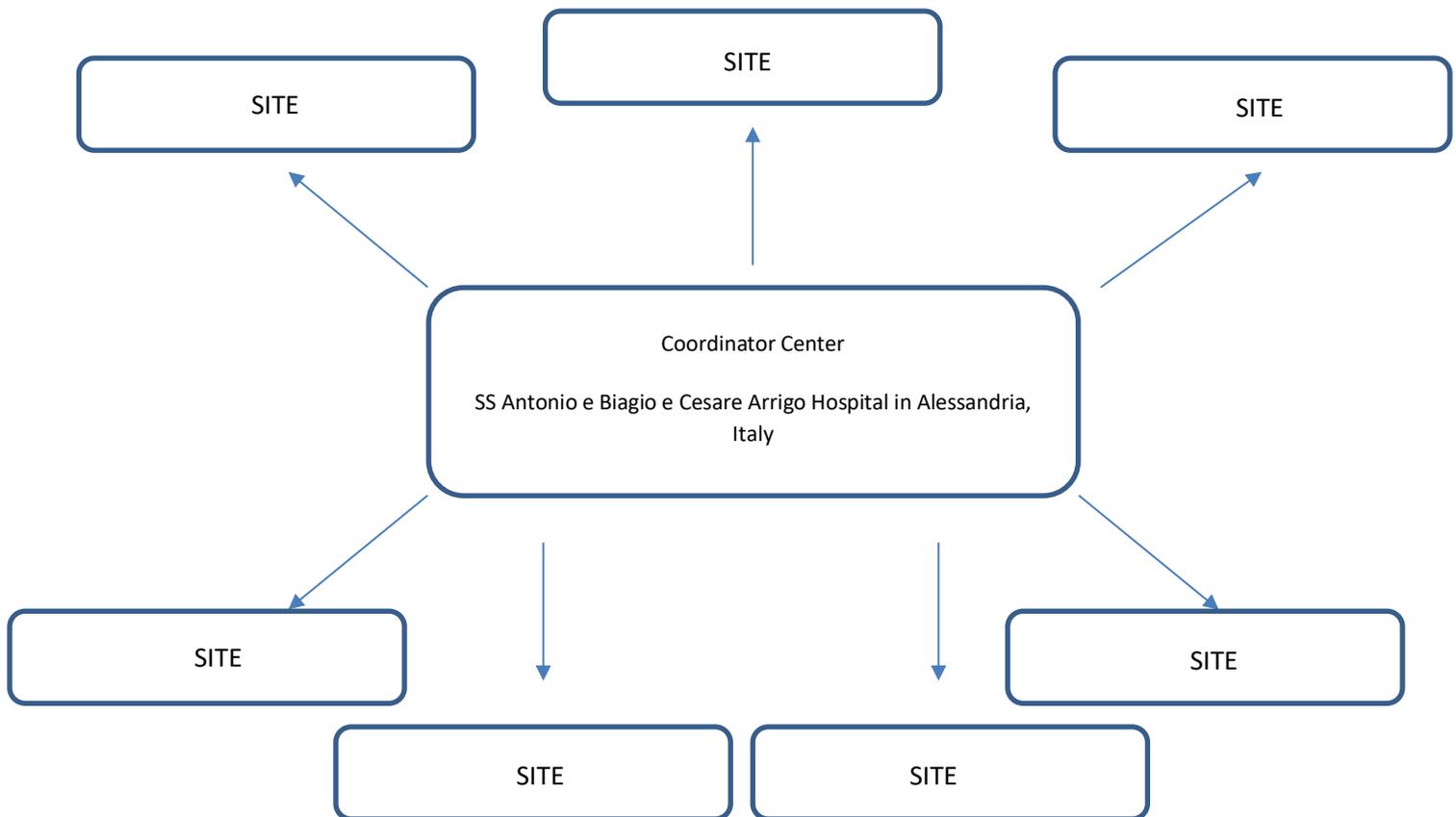
- Stato del paziente (vivo o morto)
- Terapia adiuvante (solo a 6 mesi dopo l'intervento)

- Presenza di recidiva locale:
  - Data della recidiva
  - Sito della recidiva
  - Metodo utilizzato per la diagnosi di recidiva
  - Eventuale trattamento della recidiva
- Insorgenza di metastasi:
  - Data della metastasi
  - Sito della metastasi
  - Metodo utilizzato per la diagnosi
  - Eventuale trattamento
- Nuova diagnosi di tumore primitivo
- Compilazione dei questionari

### **Struttura organizzativa dello studio**

Questo è uno studio **NO-profit** organizzato dall'Ospedale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria- Italia (Centro Coordinatore) e non prevede spesa aggiuntive per l'istituzione e sede dello studio.

Per garantire un solido coordinamento fra i vari centri partecipanti, lo studio TiMiSNAR sarà organizzato su un modello del tipo "**Hub-Site**" (vedi figura), in modo tale che i singoli centri partecipanti invieranno i propri dati presso il centro coordinatore. Ogni singolo centro è un hub e ha propria autonomia. Tutti i singoli hub devono inviare i dati al Centro Coordinatore, che ricopre il ruolo di investigatore primario.



## Analisi Statistica

- **Campione dei pazienti:**

L'end-point primario del trial è la percentuale di risposta patologica completa. Recenti studi prospettici e retrospettivi sul tempo standard e dilazionato tra il trattamento neoadiuvante e la chirurgia, e solo osservazionali hanno dimostrato che la percentuale della risposta completa è di circa 15% mentre nel trattamento osservazionale o prolungato è di circa il 30%.

Basandoci su questi risultati per valutare questa differenza sono necessari 270 pazienti, calcolati mediante il test  $\chi^2$  per le proporzioni di due gruppi con correzione di continuità, assumendo un errore  $\alpha$  del 4.9% ed una potenza del 80% (MedCalc versione 17.9.7); se consideriamo la percentuale di pazienti "poor responders", ossia quei pazienti che non hanno una pCR e non presentano una DFS entro i 2 anni, pari al 20%, ed una perdita di dati del 5%, il totale dei pazienti arruolati sarà di 340 (170 a braccio).

I pazienti saranno randomizzati in proporzione 1:1 rispetto ai gruppi e un software con criteri di randomizzazione a blocchi verrà utilizzato per assicurare l'omogeneità dei pazienti tra i gruppi in base alle seguenti caratteristiche:

- sesso
- età

Tutti i pazienti saranno registrati in un database elettronico prospettico (Access, Microsoft Office Professional Plus 2010).

- **Statistica descrittiva**

Tutti i risultati clinici e funzionali verranno trattati secondo le regole “Intention to treat”. La pCR, la OS e DFS saranno valutate dalla randomizzazione alla progressione locale o sistemica di malattia o morte. L’intervallo di tempo fino alla presentazione dell’evento (progressione di malattia o morte) sarà analizzato con il metodo Kaplan–Meier e confrontato mediante il Log–Rank test. Il modello a rischi proporzionali di Cox per la valutazione del rischio sarà utilizzato per confrontare gli effetti del trattamento rispetto ai fattori prognostici.

### **Copertura assicurativa**

Il presente Trial è multicentrico, randomizzato e non include utilizzo di farmaci e/o tecniche sperimentali. Il trial prevede l’utilizzo delle tecniche laparoscopica standard e robotica, ormai in utilizzo da più di 20 anni e di pratica comune in qualsiasi centro di alto livello e volume, come il nostro. Vi sono numerosi articoli scientifici che confermano la validità di tali tecniche ed inoltre l’efficienza e la sicurezza con conseguente introduzione nella pratica clinica quotidiana per il trattamento della patologia oggetto del trial, da ormai circa 20 anni. Tutto ciò sottintende la definizione di “Buona Pratica Clinica” per cui la copertura assicurativa prevista è quella in vigore nei singoli centri partecipanti, i quali dovranno fare riferimento alla propria polizza assicurativa a copertura dei soggetti arruolati nel centro stesso.

### **Fine dello studio**

Il termine dello studio avverrà 5 anni dopo la data di randomizzazione dell’ultimo paziente.

### **Valutazione dei costi**

Il presente trial è uno studio clinico no profit che non richiede spesa aggiuntiva in termini di test di laboratorio, diagnostica, trattamento neoadiuvante e chirurgico rispetto alla procedura standard correntemente utilizzata nel cancro del retto.

### **Studio Satellite**

Nella routine clinica, l’*antigene carcinoembrionario* (CEA) viene utilizzato come marker nel tumore coloretale (CRC), ma non è in realtà raccomandato nella fase di screening, perché livelli normali di CEA non escludono la possibilità di un tumore coloretale, come anche un suo elevato valore non è categoricamente associato alla presenza di un CRC, o ad una sua progressione in fase di follow-up[30].

Il DNA tumorale circolante (ctDNA), oggi rappresenta il miglior approccio per monitorare il carico tumorale e la resistenza alle terapie, valutare la presenza di malattia residua dopo i trattamenti potenzialmente curativi e monitorare una possibile recidiva con elevata sensibilità e specificità[31].

In alternativa al CEA ed al ctDNA, sono attualmente in fase di studio i microRNAs circolanti (miRNAs) come potenziali biomarkers circolanti nel sangue. I miRNAs sono piccoli, a singolo segmento, non codificanti

coinvolti nel controllo dell'espressione genica, facilmente individuabili e quantificabili anche a basse concentrazioni. Sono stati largamente analizzati in vari processi fisiologici e patologici, presentando un'elevata espressione tessuto-specifica[32]. Ad oggi, non è ancora stato effettuato un percorso di screening per identificare i miRNAs circolanti nel sangue rilevanti come potenziali biomarker per il tumore coloretale.

Tutti i pazienti arruolati presso l'Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo saranno sottoposti, dopo consenso da parte del paziente, ad un prelievo di sangue al momento della diagnosi, dopo il trattamento neoadiuvante, dopo 1 mese dalla chirurgia e, infine, dopo 1 mese dalla chemioterapia adiuvante, se effettuata.

## **Bibliografia**

- [1] M. M. Giraudo G, «Laparoscopic total mesorectal excision-the Turin experience,» *Recent Results Cancer Res*, vol. 165, pp. 167-79, 2005.
- [2] B. H. H. E. e. a. Sauer R, «Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer,» vol. 351, pp. 1731-40, 2004.
- [3] G. B., «Optimal time intervals between pre-operative radiotherapy or chemotherapy and surgery in rectal cancer?,» *Front Oncol*, vol. 4, p. 50, 2014.
- [4] S. G. S. E. e. a. Petrelli F, «Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer. A meta-analysis of published studies,» *Ann Surg*, vol. 263, pp. 458-64, 2016.

- [5] H. T. P. D. e. a. Erlandsson J, «Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial,» vol. 18, pp. 336-46, 2017.
- [6] B. E. S. S. e. a. Kaytan-Saglam E, «Delayed versus immediate surgery following short-course neoadjuvant radiotherapy in resectable (T3N0/N+) rectal cancer,» *J Cancer Res Clin Oncol*, vol. 143, n. 8, pp. 1597-1606, 2017.
- [7] M. L. K. S. e. a. Lefevre JH, «Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: A multicenter, Randomised, Controlled Trial (GRECCAR-6),» vol. 34, n. 31, pp. 3773-81, 2016.
- [8] E. P. F. S. e. a. Foster JD, «Surgical timing after chemoradiotherapy for rectal cancer, analysis of technique (STARRCAT): results of a feasibility multi-centre randomized controlled trial,» *Tech Coloproctol*, vol. 20, n. 10, pp. 683-93, 2016.
- [9] N. C. b. J. e. a. Francois Y, «Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: The Lyon R90-01 randomized trial,» *J Clin Oncol*, vol. 17, p. 2396, 1999.
- [10] B. K, «Timing of surgery following preoperative therapy in rectal cancer: there is no need for a prospective randomized trial,» *Dis Colon Rectum*, vol. 55, pp. e31-32, 2012.
- [11] U. S. H. A. e. a. Tran CL, «Evaluation of safety of increased time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer,» *Am J Surg*, vol. 192, pp. 873-77, 2006.
- [12] P. Y. T. E. Lefevre JH, «Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer,» *Ann Surg*, vol. 262, p. e116, 2015.
- [13] S. M. B. J. e. a. Breugom AJ, «Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data,» *Lancet Oncol*, vol. 16, pp. 200-7, 2015.
- [14] G. B. V. V. e. a. Bujko K, «Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery +/- a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine +/- oxaliplatin,» *Eur J Surg Oncol*, vol. 41, pp. 713-23, 2015.
- [15] L. D. M. M. e. a. Beets-Tan RGH, «Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting.,» *Eur Radiol*, vol. epub ahead of print, 2017.
- [16] S. P. S. N. K. R. Sahni VA, «Structured Report Template on the Quality of MRI Reports for Rectal Cancer Staging,» *AJR Am J Roentgenol*, vol. 205, pp. 584-88, 2015.
- [17] S. W. T. W. e. a. Norenberg D, «Structured Reporting of Rectal Magnetic Resonance Imaging in Suspected Primary Rectal Cancer: Potential Benefits for Surgical Planning and Interdisciplinary Communication,» *Invest Radiol*, vol. 52, pp. 232-39, 2016.
- [18] W. L. T. E. e. a. Glynne-Jones R, «Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up,» *Ann Onc*, vol. 28, n. Supplement 4, pp. iv22-40, 2017.
- [19] C. A. K. N. e. a. Minsky BD, «Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy,» *J Clin Oncol*, vol. 10, pp. 79-84, 1992.
- [20] H. M. R. W. e. a. Mohiuddin M, «Prognostic significance of postchemoradiation stage following preoperative chemotherapy and radiation for advanced/recurrent rectal cancers,» *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 48, pp. 1075-80, 2000.
- [21] N. M. N.-G. A. e. a. Bujko K, «Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer,» *Br J Surg*, vol. 93, pp. 1215-23, 2006.
- [22] C. L. C. G. e. a. Bosset JF, «Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer,» *N Engl J Med*, vol. 355, pp. 1114-23, 2006.

- [23] B. J. d. D. M. e. a. Collette L, «Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: Does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group,» *J Clin Oncol*, vol. 25, pp. 4379-86, 2007.
- [24] W. F. P. S. e. a. Hofheinz RD, «Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial,» *lancet Oncol*, vol. 13, n. 6, pp. 579-88, 2012.
- [25] P. F. L. L. e. a. Marano A, «Application of fluorescence in robotic general surgery: review of the literature and state of the art,» *World J Surg*, vol. 37, n. 12, pp. 2800-11, 2013.
- [26] N. G. P. H. e. a. Atallah S, «Robotic-assisted transanal surgery for total mesorectal excision (RATS-TME): a description of a novel surgical approach with video demonstration,» *Tech Coloproctol*, vol. 17, pp. 441-47, 2013.
- [27] A. M. D.-A. T. L. S. Atallah S, «Transanal minimally invasive surgery (TAMIS): applications beyond local excision,» *Tech Coloproctol*, vol. 17, pp. 239-43, 2013.
- [28] A.-R. G. H. L. A. S. Martin-Perez B, «A systematic review of transanal minimally invasive surgery (TAMIS) from 2010 to 2013,» *Tech Coloproctol*, vol. 18, n. 9, pp. 775-88, 2014.
- [29] K. L. H. A. Dworak O, «Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy,» *Int J Colorectal Dis*, vol. 12, n. 1, pp. 19-23, 1997.
- [30] Z. LiuZ. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS One*, vol. 9, p. e103910, 2014.
- [31] S. M. L. R. K. I. W. Y. A. N. B. B. W. H. L. B. A. R. e. a. Bettgowda C. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med*, vol. 6, p. 224ra24, 2014.
- [32] G. V. v. d. b. J. W. E. P. R. a. C. E. berezиков E. Phylogenetic shadowing and computational identification of human microRNA genes, " *Cell*, vol. 120, pp. 21-24, 2005