



## Protocollo Studio Osservazionale

Titolo dello studio	<p>STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO SU PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI FEGATO PER CARCINOMA EPATOCELLULARE CON ELABORAZIONE DI UN MODELLO DI PROGNOSI CANCRO-SPECIFICA BASATO SU PARAMETRI PRE-OPERATORI.</p> <p>MODELING CANCER SPECIFIC PROGNOSIS IN LIVER TRANSPLANTATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC) WITH PRE-TRANSPLANT RADIOLOGY ASSESSMENT AND ALPHA-FETOPROTEIN</p> <p>Versione 1 (Finale) del 02 Marzo 2016</p>
Razionale	<p>Il trapianto di fegato è una delle opzioni terapeutiche curative nei pazienti con epatocarcinoma associato a patologia cronica del fegato (cirrosi). Tutte le vigenti linee guida internazionali (EASL J Hepatol. 2012; AASLD Hepatology 2011, APASL Hepatol Int 2010 JHS) raccomandano il trapianto per HCC all'interno di limiti di malattia (criteri) pre-determinati.</p> <p>L'adozione di criteri di selezione restrittivi sul tumore è stata originariamente proposta da questo centro (N Engl J Med. 1996) sulla base di parametri morfologici dell'HCC determinati all'analisi patologica del fegato espuntato (dimensioni e numero delle lesioni tumorali). Successivamente diversi autori hanno proposto l'espansione di tali criteri restrittivi (es. UCSF, Tumor Volume, Up-to-Seven, etc.) con combinazioni più allargate di parametri morfologici, che però si sono sempre basate sul dato anatomo-patologico raccolto ex-post sul fegato rimosso e quindi dopo l'esecuzione del trapianto stesso.</p> <p>Numerosi tentativi sono stati anche condotti per correlare il dato patologico post-operatorio con il riscontro della stadiazione radiologica pre-operatoria allo scopo di anticipare la decisione clinica sui pazienti ed ottimizzando i risultati post-trapianto.</p> <p>Pur essendo la correlazione radiologia-patologia migliorata nel tempo persiste tuttora una differenza significativa tra i due momenti di valutazione dei pazienti con HCC. A ciò si aggiunge la necessità più volte confermata in letteratura di comprendere i parametri biologici disponibili come surrogati della aggressività tumorale, in particolare il livello sierico di alfafetoproteina (AFP) e la risposta ai trattamenti pre-trapianto valutata all'imaging radiologico di ultima generazione</p> <p>A completare il quadro attuale della trapiantologia epatica per cancro, si aggiungono gli importanti progressi ottenuti negli ultimi anni nella terapia delle infezioni virali croniche (epatite C: HCV, epatite B: HBV) che ora non rappresentano più un significativo fattore di mortalità post-trapianto in ragione del controllo farmacologico quasi sempre possibile della re-infezione del fegato trapiantato.</p> <p>L'abbattimento del peso prognostico dei fattori non tumorali sulla sopravvivenza a lungo termine dei pazienti sottoposti a trapianto per HCC ha quindi determinato l'esigenza di elaborare nuovi modelli prognostici specificamente focalizzati sulla prognosi cancro-specifica. Tali modelli dovrebbero comprendere oltre a parametri morfologici convenzionali anche la risposta alle terapie non trapiantologiche oggi disponibili per HCC e i parametri biologici facilmente rilevabili nella pratica clinica, come l'alfafetoproteina.</p> <p>Nonostante l'ampia serie di studi sull'argomento, non sono ancora disponibili calcolatori di prognosi cancro-specifica in pazienti con HCC in valutazione per</p>



	<p>trapianto. Da tali modelli ci si aspetta la determinazione di stime di sopravvivenza basate su variabili oncologiche pre-operatorie. La determinazione personalizzata di tali stime di sopravvivenza cancro-specifiche è fortemente auspicata anche in campo regolatorio-sanitario, allo scopo di affinare i criteri di allocazione/distribuzione della limitata risorsa di organi disponibili, ed è necessaria alle realtà cliniche per definire diversi gradi di priorità in lista di attesa per pazienti con o senza HCC.</p>
Obiettivi e Rilevanza clinica	<p>Obiettivi principali: l'obiettivo principale è costituito dalla elaborazione di un modello prognostico cancro-specifico basato su un ampio campione di pazienti sottoposti a trapianto per HCC studiati sulle variabili neoplastiche pre-chirurgiche (staging radiologico e livello di alfafetoproteina). In base al rischio competitivo di mortalità per tumore o per cause non tumorali ci si propone di elaborare una ridefinizione dei criteri Up-to-Seven determinati alcuni anni addietro dal nostro Centro sulla base delle caratteristiche patologiche del tumore (Lancet Oncology 2009)-</p> <p>Endpoint degli obiettivi principali: oltre ai consueti end-point di outcome lo studio si propone di elaborare e validare un calcolatore di prognosi di recidiva post-trapianto e di mortalità per tumore (cancer specific survival) per i pazienti con HCC candidabili a trapianto di fegato. L'algoritmo prognostico sarà basato sull'analisi competitiva di recidiva e sopravvivenza per tumore verso non tumore</p> <p>Rilevanza Clinica: l'elaborazione di un calcolatore prognostico disponibile on-line basato su fattori oncologici determinabili pre-operatoriamente permetterebbe l'elaborazione di stime precise di sopravvivenza da utilizzarsi per la comparazione tra pazienti in diversi stadi e con diverse co-morbidità, al fine di determinare livelli progressivi di priorità applicabili alle liste di attesa per trapianto.</p> <p>Il fine ultimo è quello di offrire livelli di previsione di sopravvivenza affidabili per pazienti a diverso stadio di malattia e conseguente diverso grado di urgenza.</p> <p>Tale prospettiva di lavoro ha rilevanza clinica perché potrebbe essere implementato una gradualità di urgenza nell'accesso al trapianto di fegato per tumore in grado di comprendere sia la personalizzazione della prognosi in ciascun paziente che l'ottimizzazione dell'outcome globale dell'intera popolazione di pazienti eligibili a trapianto di fegato.</p>
Popolazione in studio	<p>Criteri di Inclusione principali:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pazienti di età superiore ai 18 anni con diagnosi pre-operatoria certa (radiologica o patologica) di HCC sottoposti a primo trapianto di fegato in centri di riferimento italiani per tale patologia (Milano INT, Milano Niguarda, Bologna Sant'Orsola Malpighi) in un arco temporale di almeno un decennio a partire dal 2000</li><li>• Pazienti di cui al punto precedente in cui siano disponibili dati di parametrizzazione dell'HCC (morfologia ed AFP) durante la fase di valutazione a trapianto e di permanenza in lista di attesa</li><li>• Pazienti di cui ai punti precedenti in cui sia determinabile la risposta terapeutica (criteri RECIST 1.1 o mRECIST/EASL) a trattamenti medici-interventistici anti-neoplastici praticati prima del trapianto di fegato</li><li>• Pazienti di cui ai punti precedenti di cui siano disponibili le comorbidità e di cui sia determinabile con certezza il follow-up oncologico (Recidiva e/o morte cancro-relata) e non oncologico (es. recidiva della patologia epatica di base o riscontro di patologia non oncologica e/o di morte per altre cause)</li></ul> <p>I suddetti criteri di inclusione sono validi sia per il training set di determinazione del modello prognostico cancro-specifico che per un eventuale validation set esterno ed indipendente. Tale set di valutazione di pazienti trapiantati per HCC dovrebbe essere ricercato su serie non italiane, preferibilmente trapiantate con criteri meno restrittivi di quelli vigenti in Italia e preferibilmente su una popolazione la cui patologia epatica</p>



	<p>virale di base sia diversa dall'infezione da HCV ossia in una popolazione diversa da quella prevalente nella popolazione italiana. Idealmente qualora l'elaborazione del modello prognostico cancro-specifico fosse raggiunta il validation set potrebbe essere rappresentato da una serie di pazienti orientali in cui è prevalente la patologia cronica epatica da HBV e non da HCV</p>
Periodo di osservazione	<p>Analisi retrospettiva della popolazione di pazienti sottoposti a trapianto epatico per HCC (vedi punto precedente) nel periodo gennaio 2000 – dicembre 2013</p>
Dimensione del Campione	<p>Il numero totale dei pazienti previsti nei tre centri Italiani è di oltre 1000 casi di cui 350 provenienti dalla nostra serie. Qualora tale set di elaborazione del modello prognostico risultasse adeguato alla produzione di un modello focalizzato sul cancer specific outcome è prevista l'aggiunta di un ulteriore set di validazione esterno, preferibilmente di provenienza orientale di almeno 300 casi Partecipano allo studio i 3 centri italiani tra i più attivi nel trapianto e nel trattamento integrato dell'HCC: Milano INT, Milano Niguarda, Bologna Sant'Orsola Malpighi. Pre-contatti e disponibilità positiva a fornire il set di validazione sono avviati con il Centro della Fudan University a Shanghai in Cina e con il Centro dell'Università di Montreal in Canada</p>
Consenso Informato	<p>In considerazione della retrospettività dello studio si ritiene impossibile riottenere oggi un nuovo consenso da parte di tutta la popolazione oggetto dell'analisi. Si segnala per altro che tutti i pazienti oggetto dello studio viventi sono seguiti presso ambulatori dedicati nei singoli centri e che tutti i pazienti hanno già espresso (al momento della valutazione per trapianto e al momento dell'immissione in lista di attesa) parere favorevole per l'uso dei propri dati personali a scopi scientifici e di valutazione prognostica in accordo alla firma del modello MOD-PRO-P-03-CDTF-10 di cui copia è presente in ogni cartella INT e dei centri regionali di riferimento (Milano e Bologna).</p>

Ver 1 (Finale) del 02 Marzo 2016