

Protocollo Studio Osservazionale Versione n 2.0 del 20.04.2020	
Titolo dello studio	EPIDEMIOLOGIA E DECORSO CLINICO DELL'INFEZIONE COVID-19 NEI PAZIENTI ONCOLOGICI IN REGIONE LOMBARDIA (AIOM-L CORONA study): STUDIO DI COORTE MULTICENTRICO
Acronimo/codice identificativo	AIOM-L CORONA STUDY
Promotore	Associazione Italiana di Oncologia Medica (Lombardia)
Centro Coordinatore	U. O.C. Medicina Interna a indirizzo Oncologico Ospedale Civile di Vigevano ASST di Pavia
Sperimentatore Principale	Marco Danova
Comitato Scientifico	Francesco Agustoni, Antonio Bernardo, Karen Borgonovo, Marco Danova, Serena Di Cosimo, Daniele Generali, Gabriella Farina, Giovanna Luchena, Andrea Luciani, Franco Nole', Laura Palmeri, Filippo Pietrantonio, Guido Poggi, Barbara Tagliaferri, Paolo Zucali
Data del protocollo	20.04.2020
Tipo di studio	Studio di coorte osservazionale multicentrico
Razionale	<p>Da alcune settimane in Italia e nel mondo si sta fronteggiando una grave infezione causata da Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2), che ha colpito più di 800000 persone in 100 paesi, raggiungendo lo stato di pandemia [1]. Il quadro clinico che ne deriva denominato COrona Virus Disease 2019 (COVID-19) è caratterizzato da uno spettro di manifestazioni che spaziano da quelle di una comune sindrome influenzale, nei casi più lievi, ad una grave polmonite interstiziale con insufficienza respiratoria acuta (14% dei casi) e necessità di ventilazione che, in una percentuale dei casi fino al 3% può aggravarsi fino al decesso.</p> <p>In Italia, dopo il primo focolaio identificato nel lodigiano, la diffusione dell'infezione sta seguendo un trend quasi esponenziale, con previsione di incremento ulteriore nelle prossime settimane [2]. I casi accertati secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità alla data del 30 marzo 2020 sono , la maggior parte dei quali in regione Lombardia. L'Istituto Superiore di Sanità ha riportato che gli Italiani deceduti per infezione da COVID-19 al 13 marzo 2020 presentavano un numero medio di patologie preesistenti, diagnosticate prima dell'infezione, e considerate come comorbidità, pari a 2.7 (mediana 2, Deviazione Standard 1.5). Nello specifico, il 27% dei deceduti presentava da 0 o 1 patologia, il 26% presentava 2 patologie ed il 47% presentava 3 o più patologie. Le comorbidità più comuni risultavano essere l'ipertensione (76.5%), la cardiopatia ischemica (37.3%) e il diabete mellito (37.3%), la fibrillazione atriale (26.5%) e il cancro (19.4%).</p> <p>I malati di cancro, in relazione alla patologia oncologica stessa ed ai trattamenti specifici a cui si sottopongono, sviluppano una condizione di immunodepressione che li rende più esposti alle patologie infettive e a sviluppare forme gravi e complicanze [3].</p> <p>Il sistema sanitario lombardo, tra i più efficienti in Italia, è sottoposto ad un elevato stress dalla fine di Febbraio 2020. Tale stress non riguarda esclusivamente le strutture deputate alla gestione delle emergenze e urgenze, le terapie intensive e i</p>

	<p>reparti di malattie infettive e di medicina interna, ma ha progressivamente coinvolto tutti i reparti e le specialità.</p> <p>L'oncologia medica non fa eccezione e tutte le Unità Operative lombarde di oncologia si sono trovate costrette a dover proseguire la loro attività, e a doverla adattare, nel corso di questa emergenza senza precedenti. Le principali necessità che si sono manifestate fin dall'inizio dell'epidemia hanno riguardato tutti gli ambiti della specialità, in particolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la prosecuzione del trattamento oncologico dei pazienti in carico; - l'avvio di nuovi trattamenti; - la prosecuzione dell'attività ambulatoriale sia per il <i>follow-up</i> che per la presa in carico di pazienti con nuova diagnosi. <p>Ad oggi mancano informazioni sul decorso clinico dei malati di cancro affetti da COVID-19. AIOM Lombardia promuove pertanto un progetto focalizzato sui malati di cancro per valutare le caratteristiche dei contagiati da COVID-19 e riportarne il decorso clinico. Questo protocollo di studio prevede la raccolta e l'analisi delle caratteristiche dei malati di cancro contagiati da COVID-19 - età, sede del tumore primitivo e stadio di malattia - del trattamento anti-cancro in corso al momento dell'infezione e del decorso clinico della stessa, comprensivo delle terapie prescritte. Tali dati contribuiranno a creare un database che potrà essere utilizzato per descrivere le caratteristiche e le implicazioni del fenomeno COVID-19 in oncologia e possibilmente, in futuro, a stendere delle indicazioni e raccomandazioni sulla gestione del paziente oncologico.</p>
Obiettivi	<p>L'obiettivo principale dello studio è descrivere le caratteristiche, il decorso clinico e l'outcome di pazienti oncologici in cura presso i Centri Oncologici lombardi che contraggono infezione da COVID-19 nei primi 6 mesi di epidemia.</p> <p>In particolare si valuterà l'epidemiologia dell'infezione da COVID-19 tra i pazienti oncologici in regione Lombardia per</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definire se vi sia una maggior diffusione tra i pazienti oncologici rispetto alla popolazione generale e se si caratterizzi per una maggiore incidenza di complicanze e decessi; • Evidenziare se vi siano caratteristiche legate ai pazienti, alla tipologia di tumore ed al trattamento che correlino con un maggiore rischio di contrarre l'infezione e/o di sviluppare complicanze gravi.
Endpoints	<p>Endpoint primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analisi delle caratteristiche delle cliniche dei malati oncologici contagiati da COVID-19, ovvero età, sede del tumore, stadio e trattamento e loro impatto sul decorso clinico di pazienti con patologia oncologica attiva e positività per RT-PCR per COVID-19 nel tempo compreso tra Marzo 2020 e Settembre 2020. <p>Endpoints secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> - incidenza numero dei ricoveri e degli accessi in terapia intensiva; - trattamento specifico per l'infezione; - mortalità.
Disegno dello studio	Studio osservazionale prospettico, multicentrico, di coorte (con una parte retrospettiva ed una parte prospettica)
Popolazione in studio	Pazienti maggiorenni con patologia oncologica attiva (patologia oncologica presente con o senza trattamento in atto oppure anamnesi di patologia oncologica in corso di trattamento adiuvante) e diagnosi di infezione COVID-19 durante il periodo di studio diagnosticata mediante positività per RT-PCR per 2019-nCoV
Procedure dello studio	In accordo alla letteratura ed in considerazione della mancanza di un questionario

	<p>validato, verrà utilizzata una scheda di segnalazione ad hoc, allegata al presente protocollo.</p> <p>Tutte le informazioni riguardanti il paziente verranno reperite dalla cartella clinica dello stesso.</p> <p>Non è prevista alcuna partecipazione attiva del paziente al protocollo di ricerca dopo l'espressione della volontà.</p> <p>La scheda sarà inviata ai Centri partecipanti via e-mail e i dati saranno raccolti su supporto cartaceo per una maggiore fattibilità.</p> <p>Le schede compilate dovranno essere inviate all'indirizzo e-mail AiomLombCoronastudy@gmail.com.</p>
Dimensione del Campione	<p>Vista la natura descrittiva dello studio, e non essendo formulabile alcuna ipotesi di natura statistica, non è stato effettuato un calcolo formale della dimensione del campione. L'ampiezza campionaria dipenderà dai numeri del contagio nei pazienti oncologici nel periodo considerato (6 mesi).</p> <p>Saranno contattati tutti i Centri Oncologici Lombardi, pertanto considerando un'alta prevalenza dei casi in trattamento attivo e una percentuale di adesione al progetto del 50%, vista la stima cinese della prevalenza della sindrome covid-19 nella popolazione oncologica dell'1%, contiamo di analizzare almeno 200 pazienti.</p>
Analisi statistica	<p>La raccolta dei questionari compilati sarà a cura e sotto la responsabilità del Dr. Marco Danova. Tutti i dati, opportunamente digitalizzati attraverso l'inserimento in un opportuno programma di raccolta e analisi dati, saranno elaborati in aggregato mediante il software statistico SAS.</p> <p>Saranno condotte analisi di carattere descrittivo univariate in accordo alle aree esplorate dal questionario. In base alla numerosità del campione raccolto e alle sue caratteristiche verrà valutata la possibilità di analisi multivariate per aggiustare i risultati escludendo possibili effetti confondenti.</p>
Durata dello studio	<p>Si prevede una durata dello studio complessiva pari a 6 mesi (da marzo a settembre 2020). La raccolta delle schede partirà retrospettivamente dal mese di marzo, mentre la parte prospettica inizierà dalla data di approvazione del Comitato Etico.</p>
Consenso Informato	<p>Ogni paziente firmerà il consenso informato allegato.</p> <p>In caso di mancata possibilità di reperire il consenso informato in relazione al quadro clinico o alle condizioni dell'emergenza sanitaria, si procederà presupponendo il consenso fino a volontà contraria manifesta, impegnandosi a garantire, la firma dello stesso appena possibile.</p> <p>Il numero di pazienti eleggibili che negheranno il consenso alla raccolta dati verrà registrato ai fini del calcolo dell'incidenza di infezione.</p>
Contatti dello sperimentatore principale	<p>Dr. Marco Danova</p> <p>Marco_danova@asst-pavia.it</p>
Contatti Segreteria Scientifica	<p>Barbara Tagliaferri Rappresentante AIOM Giovani Lombardia</p> <p>Barbara.tagliaferri@icsmaugeri.it</p> <p>Serena Di Cosimo Consigliere AIOM Lombardia</p> <p>Serena.DiCosimo@istitutotumori.mi.it</p>
Finanziamento	<p>Non è previsto un finanziamento per lo studio</p>

Dichiarazione GCP	Questo studio sarà condotto conformemente al protocollo, alle regole dell'ICH / GCP (International Conference of Harmonization/Good Clinical Practice) e tutte le leggi applicabili, inclusa la Dichiarazione di Helsinki del giugno 1964, modificata dall'ultima World Medical Association General Assembly a Seoul, 2008
Referenze	<ol style="list-style-type: none"> 1. Callaway E. Time to use the p-word? Coronavirus enter dangerous new phase. Nature 2020; 579: 12 2. Remuzzi A. et al. Covid 19 and Italy: what next? Lancet 2020 Published Online March 12, 2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9 3. Landmann A. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet 2020. Published Online February 14, 2020 https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6