

Titolo del Protocollo:	INTENSIVE (InterNAtional rEgistry oN Sars-cov-2 posItiVe nEuroendocrine neoplasm patients) (Registro internazionale di pazienti affetti da neoplasia neuroendocrina positivi per SARS-CoV-2)
Centro coordinatore:	Istituto Europeo di Oncologia, IEO, IRCCS
Date e versioni del protocollo:	11May2020 – Version 1.0 09Jun2020 - Version 1.1
Sperimentatore Principale:	Dr Nicola Fazio nicola.fazio@ieo.it Divisione di oncologia medica gastrointestinale e tumori neuroendocrini - IEO
Co-investigatore:	Dr. Francesca Spada francesca.spada@ieo.it Dr. Lorenzo Gervaso lorenzo-gervaso@ieo.it Divisione di oncologia medica gastrointestinale e tumori neuroendocrini – IEO
Data manager:	Dr. Darina Tamayo darina.tamayo@ieo.it Dr. Cristina Mazzon cristina.mazzon@ieo.it IEO
Statistico:	Prof. Vincenzo Bagnardi vincenzo.bagnardi@ieo.it IEO

1. Background, rationale and obiettivi

Un numero enorme di iniziative riguardanti COVID-19 sono attualmente in corso e un numero sempre maggiore di pubblicazioni riguarda i pazienti con cancro positivi per SARS-CoV-2. Sebbene sia stato riportato da alcuni studi che in generale i pazienti con cancro sono a più alto rischio di sviluppare infezione da SARS-CoV-2 e relative complicanze, non possiamo essere sicuri che ciò sia applicabile ai pazienti con neoplasie neuroendocrine (NEN), per i quali i dati raccolti finora sono sporadici e per lo più relativi a singole istituzioni o singoli Paesi. Se a ciò si aggiunge la rarità e la eterogeneità delle NEN diventa chiaro che sarà arduo avere dati omogenei, affidabili, rappresentativi e riproducibili dai quali poter estrapolare adeguate raccomandazioni cliniche generali sui pazienti NEN in relazione al rischio di COVID-19.

Per queste ragioni proponiamo una raccolta dati su scala mondiale attraverso un database elettronico internazionale per descrivere e monitorare i pazienti con NEN ed infezione da SARS-CoV-2.

Questa raccolta dati, retrospettiva e prospettica, potrà creare una solida base per verificare la frequenza degli eventi, la gestione clinica, le correlazioni demografiche, geografiche, cliniche e biologiche. Ciò sarà utile alla comunità clinica e scientifica per avere informazioni attendibili al fine di uniformare la gestione clinica dei pazienti con NEN durante la pandemia da SARS-CoV-2.

L'obiettivo è quello di ottenere la rappresentatività più ampia possibile della situazione mondiale.

2. Disegno dello studio e popolazione di pazienti

Questo è uno studio retrospettivo/prospettico osservazionale internazionale multicentrico su pazienti con NEN ed infezione da SARS-CoV-2.

Centri di tutto il mondo che si occupano di NEN verranno invitati a partecipare ed invitati a compilare una CRF elettronica, tramite un database internazionale (REDCap), che riporterà dati relativi alle caratteristiche cliniche dei pazienti, delle NEN e della infezione/malattia da SARS-CoV-2. Quesiti specifici valuteranno la gestione clinica e l'esito clinico.

3. Durata dello studio

Lo studio riguarderà i pazienti che rispecchiano i criteri di eleggibilità da gennaio 2020. Lo studio sarà completato entro l'anno 2020.

4. Criteri di eleggibilità

Criteri di inclusione

- Pazienti di almeno 18 anni di età
- Pazienti con NEN di qualsiasi tipo e con positività al tampone (RT-PCR) per SARS-CoV-2
- Pazienti positive al tampone per SARS-CoV-2 e senza sintomi riferibili a COVID-19 o con sintomi/segni da COVID-19.
- Pazienti con NEN in trattamento attivo.
- Pazienti con evidenza macroscopica di NEN o senza evidenza macroscopica di NEN (in quest'ultimo caso solo se hanno ricevuto chirurgia radicale o trattamenti chirurgici/ non chirurgici entro gli ultimi due mesi prima della SARS-CoV-2 positività
- Consenso firmato scritto

Criteri di esclusione

- Pazienti con NEN e sintomi sospetti per COVID-19 senza tampone positivo per SARS-CoV-2
- Pazienti con microcitoma polmonare
- Pazienti con NEN non pura (es. MiNEN)

5. Considerazioni statistiche

Dimensioni del campione

Questo è principalmente uno studio descrittivo con nessuna ipotesi formale a priori da testare. Di conseguenza non è stata calcolata una specifica dimensione del campione.

Analisi dei dati

Le caratteristiche dei pazienti saranno riassunte per mezzo di calcoli e percentuali per variabili categoriche ed utilizzando la media e le deviazioni standard (DS) o la mediana e i quantili per variabili continue.

Test parametrici e non parametrici per confronto tra gruppi (es. il Pearson Chi-Square o il Fisher Exact per confronti tra variabili categoriche, il Mann-Whitney o il Kruskal-Wallis per confronto tra variabili continue e categoriche) saranno eseguiti con obiettivi esploratori come pure l'utilizzo di regressione logistica con multiple variabili esplicative.

Gli endpoint di tempo all'evento come DFS e OS saranno principalmente descritte tramite le curve di Kaplan-Meier. I modelli di regressione multivariata come il modello di Cox sarà usato con intento puramente esploratorio.

6. Gestione delle CRF e del database

I dati di questo studio saranno raccolti in un database chiamato REDCap (Research Electronic Data Capture). Il centro promotore e coordinatore dello studio è il rappresentante legale per la proprietà dei dati raccolti. Verranno gestiti solo dati anonimi.

7. Arruolamento

I pazienti inclusi nella parte prospettica dovranno firmare un modulo di consenso informato. Una volta firmato tale consenso (firmato e datato dal paziente e dal medico referente) al paziente verrà assegnato un numero progressivo.

Durante la fase di registrazione verranno verificati tutti i criteri di inclusione e di esclusione. Una volta verificata l'eleggibilità il paziente sarà registrato.

8. Policy editoriale

I risultati principali dello studio verranno sottomessi per pubblicazione in giornali peer-reviewed.

L'analisi finale dei dati verrà eseguita presso il Centro statistico dell'Istituto Europeo di Oncologia.

Il responsabile dello studio sarà il primo autore del manoscritto principale, i membri del comitato organizzativo dello studio saranno coautori. Gli investigatori potranno essere inclusi tra i coautori sulla base dell'arruolamento attivo del loro centro e/o della partecipazione attiva al disegno ed alla stesura del manoscritto.

Tutte le pubblicazioni, eventuali abstract o presentazioni relative a questo studio saranno sottomesse in anticipo al Chair dello studio per revisione. Il Chair dello studio è il dottor Nicola Fazio, Direttore della Divisione di oncologia medica gastrointestinale e tumori neuroendocrini dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano.