

Decorso clinico di pazienti affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione che hanno contratto infezione da COVID 19: studio osservazionale italiano. (Studio Meet-Uro 22)

CO.I.ROS.

**COVID 19 INFECTION IN METASTATIC CASTRATION-
RESISTANT PROSTATE CANCER PATIENTS**

Versione: 1.1

Data: 9 aprile 2020

Tipo di studio: osservazionale retrospettivo-prospettico

Centro Coordinatore: Ospedale Santa Chiara - Trento

Principal Investigator: Orazio Caffo

Promotore: Azienda provinciale per i servizi sanitari della provincia di Trento.

Coordinamento: Stefania Kinspergher – Francesca Maines – Carlo Messina – Antonello Veccia

Con il patrocinio della Associazione Italiana di Oncologia Medica



Sommario

1. Background.....	3
2. Obiettivi	4
3. Descrizione dello studio	4
3.1. Disegno e piano dello studio	4
3.2. Popolazione in studio	4
4. Caratteristiche dei pazienti.....	4
4.1. Criteri di inclusione.....	4
5. Trattamento	5
6. Endpoints dello studio	5
7. Metodologia statistica	6
8. Requisiti etici	7
9.1. Comitato etico	7
9.2. Riservatezza	7
9. Bibliografia.....	7

1. Background

A partire dalla fine del 2019 si è diffusa una grave pandemia legata alla diffusione del coronavirus 2 (SARSCoV-2), caratterizzata da quadri clinici estremamente diversi che vanno da una situazione di assoluta asintomaticità a quadri di grave insufficienza respiratoria (COVID-19) che possono evolvere in sindromi da disfunzione multi organo piuttosto [1][2]. Considerando la rapida diffusione dell'infezione, che può colpire in breve tempo un'alta percentuale di persone, il tasso di mortalità è sicuramente correlato all'accesso ed all'organizzazione dei sistemi sanitari. Il rischio stimato di morte varia dal 12% in Cina, epicentro dell'epidemia, all'1% nelle regioni meno colpite tra cui Europa, Stati Uniti, Australia, America Latina, Iran, Canada etc. [3]. È noto che i malati di cancro sono più sensibili alle infezioni rispetto alle persone sane ed ai pazienti senza tumore; tale predisposizione è stata storicamente correlata allo stato immunosoppressivo correlato alla malignità sistemica ed ai trattamenti attivi orientati alla malattia, come la chemioterapia, la radioterapia e la chirurgia.

Liang e colleghi [4], hanno descritto 18 ($\approx 1\%$) su 1590 casi COVID-19+ con una storia di cancro (principalmente cancro ai polmoni). Nonostante le dimensioni ridotte del campione, gli autori hanno osservato che i pazienti affetti da cancro hanno un maggior rischio di sviluppare eventi gravi correlati a COVID-19 rispetto alla popolazione senza tumore. Sicuramente la dimensione del campione e l'elevata variabilità dei pazienti con tumore potrebbero aver influito sull'affidabilità dei risultati, tuttavia i professionisti della cura del cancro sono ora chiamati a gestire con cautela questa emergenza e non possono non considerare che i pazienti oncologici devono essere attentamente monitorati e protetti dal rischio di infezione con COVID-19.

L'Italia rappresenta una delle nazioni in cui l'infezione si è più diffusa con indici di letalità particolarmente elevata (11.5%) [5]. Se andiamo a considerare le fasce di età più a rischio di sviluppare le forme più gravi e mortali di infezione sono quelle oltre i 70 anni: a queste fasce appartengono l'83% dei deceduti registrati in Italia al primo aprile 2020 con una letalità del 21.3% tra i 70 e i 79 anni, del 30.3% tra gli 80 e gli 89 anni e del 27.9% oltre i 90 anni. Se consideriamo i pazienti affetti da neoplasia prostatica resistente alla castrazione metastatica (mCRPC) sappiamo che la loro età è solitamente superiore ai 70 anni e che il loro stato di salute è spesso caratterizzato oltre che dalla concomitante presenza di diverse comorbidità da alterazioni metaboliche legate al lungo periodo di esposizione a terapia di deprivazione androgenica (sindrome metabolica). Inoltre, la frequente necessità di somministrare terapia steroidea in concomitanza alle terapie attive in questa fase di malattia in rappresenta un ulteriore fattore che può alterare la risposta immune.

Da quanto sopra detto, analizzare l'evoluzione dell'infezione COVID 19 in pazienti affetti da mCRPC può fornire delle interessanti indicazioni nella gestione di questi pazienti. Per questo motivo scopo di questo studio è implementare un registro per descrivere e monitorare i pazienti mCRPC affetti da COVID 19, i fattori che sono associati ad una evoluzione sfavorevole dell'evoluzione, sviluppare una strategia per la valutazione del rischio di questi pazienti e delle raccomandazioni relative al loro trattamento.

2. Obiettivi

- descrivere i pazienti affetti da mCRPC con COVID-19 ed il loro decorso clinico;
- identificare fattori predittivi del decorso clinico più severo;
- identificare fattori prognostici;
- definire una strategia di risk-assessment per questi pazienti;
- sviluppare raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con mCRPC e COVID-19.

3. Descrizione dello studio

3.1. Disegno e piano dello studio

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo/prospettico, multicentrico, su pazienti con mCRPC, che vanno incontro ad infezione da COVID 19. Saranno raccolte informazioni sulle caratteristiche della patologia oncologica e dei trattamenti effettuati precedentemente all'infezione (o ancora in corso al momento dell'infezione).

3.2. Popolazione in studio

Saranno studiati pazienti affetti da mCRPC che abbiano contratto infezione da COVID 19 dal 1 gennaio 2020 fino alla dichiarazione di fine della pandemia da parte della WHO.

Considerando le scarse informazioni disponibili in merito all'evoluzione dell'epidemia, per questo studio osservazionale, non è stata definita una dimensione del campione. Tuttavia si stima di raccogliere i dati di circa 100 pazienti da circa 50 Ospedali Italiani.

4. Caratteristiche dei pazienti

4.1. Criteri di inclusione

Qualsiasi paziente (anche deceduto) con mCRPC ed una diagnosi di COVID-19 confermata come segue:

- conferma di COVID-19 in laboratorio (tecniche RT-PCR);
- casi sospetti di COVID-19; diagnosticati clinicamente sulla base di sintomi (febbre > 37,5°, diminuzione della saturazione dell'ossimetro di almeno il 5%, tosse, diarrea, otite, disgeusia, mialgia, artralgia, congiuntivite e rinorrea) + contatto stretto un soggetto COVID-19 positivo;
- casi diagnosticati clinicamente; casi sospetti con imaging polmonare consistenti con quelle di polmonite da coronavirus;
- casi asintomatici; diagnosticati sulla base dei risultati positivi del tampone ma senza sintomi.

5. Trattamento

Trattandosi di uno studio retrospettivo/prospettico, osservazionale non interventistico, descrittivo, il presente studio non modifica in alcun modo il trattamento a cui i pazienti sono stati sottoposti in passato o sono attualmente sottoposti.

6. Variabili dello studio

Ci si prefigge di raccogliere informazioni che sono facilmente ricavabili dalla cartella clinica. Esse riguarderanno tutte le variabili che hanno una valenza predittiva e prognostica.

6.1. Variabili relative alla storia clinica

Per ogni paziente andranno raccolte informazioni riguardanti:

- le comorbidità presenti
- le terapie farmacologiche in atto
- la diagnosi di neoplasia prostatica (data della diagnosi – stadio iniziale – Gleason score)
- gli eventuali trattamenti radicali ricevuti per la malattia primaria (chirurgia e/o radioterapia)
- i trattamenti medici ricevuti precedentemente

6.2. Variabili relative alla situazione oncologica attuale

Per ogni paziente andranno raccolte informazioni riguardanti:

- sede attuale di metastasi
- tipo di terapia in atto e, se valutabile, stato di malattia

6.3. Variabili relative all'infezione COVID 19

Per ogni paziente andranno raccolte informazioni riguardanti:

- data di insorgenza e tipologia della sintomatologia
- modalità diagnostiche
- caratteristiche cliniche, radiologiche e laboratoristiche della malattia
- gestione di malattia
- evoluzione della malattia

7. Endpoints dello studio

Definizione di:

- principali caratteristiche demografiche dei pazienti con mCRPC e COVID-19;
- prevalenza delle principali comorbidity nei pazienti con mCRPC e COVID-19;
- proporzione di pazienti con mCRPC e COVID-19 in cui si verificano eventi gravi
- proporzione di pazienti con mCRPC e COVID-19 che decedono;
- decorso clinico dell'infezione da COVID-19 nei pazienti con mCRPC;
- percentuale di pazienti con mCRPC e COVID-19 sottoposti a trattamento attivo negli ultimi 2 mesi prima dell'infezione da COVID-19;
- fattori predittivi di eventi gravi nei pazienti con mCRPC e COVID-19 incluso il trattamento ricevuto per il tumore;
- fattori prognostici dei pazienti con mCRPC con COVID-19 incluso il trattamento ricevuto per il tumore;

Ulteriori risultati, in una seconda fase dell'implementazione del registro, potrebbero includere il follow-up dei pazienti con mCRPC sopravvissuti al COVID-19 in termini di trattamento (quando il trattamento del tumore è ricominciato, quale trattamento) e risultati. Ciò consentirà di valutare l'impatto dell'epidemia di COVID-19 e le decisioni prese in merito al trattamento dei pazienti con mCRPC con COVID-19 sul tumore (es. progressione, morte).

8. Metodologia statistica

Le informazioni di tipo demografico, inerenti alla definizione della malattia, alla prognosi, ai trattamenti erogati e agli esiti, verranno riassunte con metodiche di tipo descrittivo. In particolare le variabili categoriche verranno riassunte a mezzo stima delle frequenze relative e intervalli di confidenza al 95%; le variabili continue verranno riassunte a mezzo media e deviazione standard, mediana e range interquartile.

Le correlazioni tra variabili verranno indagate: mediante tavole di contingenza e calcolo del chi-quadrato (applicando la correzione per continuità e/o test esatto quando necessario) per le variabili categoriche; confronto tra medie (t-test per dati appaiati e non appaiati o analoghi non parametrici quando indicato) per le variabili distribuite su scala intervallo.

9. Requisiti etici

9.1. Comitato etico

Il presente studio è di tipo retrospettivo/prospettico in quanto si prefigge di raccogliere dati sia di pazienti che sono andati incontro ad infezione e sono guariti o deceduti, sia di pazienti con infezione in corso. Per i pazienti ancora in vita è prevista la raccolta del Consenso alla partecipazione allo studio, mentre per quelli deceduti non sarà prevista la raccolta del Consenso allo studio, in linea anche con la recente autorizzazione del Garante della Privacy per il trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica (Autorizzazione n. 9/2013).

9.2. Riservatezza

Tutti i dati contenuti nelle CRF non potranno in nessun modo essere riconducibili al singolo paziente attraverso le procedure di codifica che prevedono l'assegnazione di un codice identificativo da parte del ricercatore del singolo centro che dovrà essere l'unico in grado di identificare il paziente attraverso una lista che non sarà trasmessa insieme alle CRF al momento dell'analisi. Di conseguenza titolare autonomo del trattamento dei dati personali e sensibili dei pazienti, raccolti nell'ambito dello studio, è lo sperimentatore del singolo centro presso il quale vengono raccolti i dati.

I rappresentanti del Comitato etico del singolo centro o delle autorità regolatorie possono ispezionare le cartelle cliniche per verificare le informazioni raccolte; tutte le informazioni personali rese disponibili per l'ispezione verranno gestite nella massima riservatezza e in accordo con le leggi locali sulla protezione dei dati.

10. Bibliografia

1. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; published online Jan 29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
2. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet 2020; published online Jan 24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
- 3 Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol 2004; 203: 631–37
4. Callaway E. Time to use the p-word? Coronavirus enter dangerous new phase. Nature 2020; 579: 12.
5. Infografica giornaliera 1 aprile 2020 Coronavirus Istituto Superiore di Sanità https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica_1aprile%20ITA.pdf accesso del 2 aprile 2020