

**SINOSSI STUDIO**

<b>Promotore</b>	Fondazione CNAO
<b>Titolo dello Studio</b>	Radioterapia con ioni carbonio per il trattamento dei melanomi mucosi ginecologici (CYCLE)
<b>Titolo breve/ Codice dello studio</b>	CNAO 40-2020 C CYCLE
<b>Versione e data del Protocollo</b>	V 1.0, 28.04.2020
<b>Registrazione dello Studio</b>	Non disponibile
<b>Razionale</b>	<p>I melanomi primari che originano dal tratto genitale femminile sono neoplasie rare e molto aggressive. La chirurgia e' il trattamento di scelta per gli stati iniziali dei melanomi vulvo-vaginali. Una escissione locale radicale con margini adeguati ha dimostrato percentuali di controllo simili a interventi più aggressivi. Procedure altamente demolitive (fino a chirurgie eviscerative) possono essere necessarie in casi accuratamente selezionati. I melanomi vulvari e, ancora di più quelli vaginali, possono presentare problematiche chirurgiche per la vicinanza dell'uretra, della vescica, dell'ano e del retto.</p> <p>Gli studi non supportano un impiego routinario della chemioterapia o della immunoterapia nel setting adiuvante. La radioterapia adiuvante può essere utilizzata in pazienti con margini chirurgici positivi non radicalizzabili o con linfonodi istologicamente positivi. Per quanto riguarda la malattia recidivante o metastatica, l'uso degli inibitori dei checkpoint immunitari, quali il nivolumab e l'ipilimumab, ha ottenuto risultati molto incoraggianti nel melanoma cutaneo.</p> <p>Studi effettuati al National Institute of Radiological Sciences (NIRS), in Giappone, hanno somministrato radioterapia con ioni carbonio fino ad una dose totale di 57.6 Gy a 23 pazienti con melanoma (vaginale, n. 14; vulvare, n.6; e cervicale, n. 3) con metastasi linfonodali limitate alle regioni inguino/pelviche. La percentuale di controllo locale a 3 anni e la OS a 3 anni erano 49.9% e 53.0%, rispettivamente. Tossicità di grado <math>\geq 3</math> e' stata riscontrata solo in una paziente che assumeva IFN-<math>\beta</math> in concomitanza. La radioterapia con ioni carbonio potrebbe dunque rappresentare il trattamento definitivo di pazienti con melanomi ginecologici avanzati o recidivanti non resecabili.</p>
<b>Rapporto Rischio/Beneficio</b>	<p>Il beneficio atteso del trattamento con ioni carbonio è il miglioramento del controllo locale con una bassa tossicità. Tale beneficio dipende dalle favorevoli caratteristiche fisiche e radiobiologiche degli ioni carbonio anche alla luce della nota radioresistenza di questa istologia.</p> <p>I rischi potenzialmente connessi al trattamento sono quelli di una inadeguata definizione dei volumi bersaglio o di una inadeguata somministrazione della dose pianificata in seguito ad errori di set-up e/o a variazioni anatomiche. Specifiche strategie saranno implementate per minimizzare tali rischi.</p>

<p><b>Obiettivi dello Studio</b></p>	<p>Il presente studio intende riprodurre i risultati ottenuti al NIRS offrendo quindi la possibilità di ottenere un promettente tasso di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e controllo locale (LC) nelle pazienti con diagnosi di melanoma mucoso del basso tratto genitale.</p> <p>Si intende inoltre descrivere il profilo di sicurezza del trattamento con ioni carbonio.</p>
<p><b>Endpoint</b></p>	<p>Endpoint primario dello studio è la stima a 2 anni della sopravvivenza libera da progressione (PFS) nelle pazienti con diagnosi di melanoma mucoso del basso tratto genitale, sottoposte al trattamento con ioni carbonio.</p> <p>Endpoint secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stima della sopravvivenza globale (OS)</li> <li>• Valutazione delle tossicità mediante l'uso della scala CTCAE v.5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)</li> <li>• Stima della risposta secondo i criteri RECIST</li> <li>• Valutazione della associazione tra la risposta clinico-radiologica a 6 settimane e la risposta tardiva (&gt; 6 mesi).</li> <li>• Valutazione della qualità di vita mediate questionario Portec3</li> </ul>
<p><b>Disegno dello Studio</b></p>	<p>Studio prospettico, monocentrico, di fase II</p>
<p><b>Considerazioni Statistiche</b></p>	<p>Disegno di fase 2 a uno stadio di Fleming</p>
<p><b>Criteri di Inclusione/ Esclusione</b></p>	<p><i>Criteri di inclusione:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosi istologica</li> <li>- Assenza di estensione cutanea</li> <li>- N+ (solo se confinato agli inguinali e alla pelvi)</li> <li>- Età tra 20-80 anni</li> <li>- ECOG 0-2</li> <li>- Assenza di metastasi a distanza</li> <li>- Almeno 5 mm di distanza con retto e vescica</li> <li>- No precedente RT</li> <li>- Consenso informato scritto</li> <li>- Capacità della paziente di comprendere le caratteristiche e le conseguenze del trial clinico</li> <li>- Caratterizzazione molecolare/stato mutazionale</li> <li>- Stadiazione con esami baseline</li> </ul> <p><i>Criteri di esclusione:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Protesi dell'anca, o protesi metalliche o qualsiasi altra condizione tale da impedire un imaging adeguato all'individuazione del volume bersaglio e al calcolo della dose nel piano di trattamento</li> <li>- Disordini psichici o di altro tipo che possono impedire un consenso informato</li> <li>- Precedente tumore invasivo a meno di paziente libera da malattia da almeno 3 anni</li> <li>- Controindicazione a RM</li> <li>- Gravidanza o allattamento in corso</li> </ul>
<p><b>Numero di Partecipanti e Razionale</b></p>	<p>Una coorte di 9 pazienti permetterebbe di ottenere una differenza significativa tra la PFS a 2 anni in pazienti con diagnosi di melanoma ginecologico primario trattate con adroterapia (pari al 29% nello studio di Murata e collaboratori, 2019) rispetto a quella descritta in letteratura in pazienti trattate con radioterapia convenzionale (pari al 5%),</p>

	<p>con una potenza dell'80% e un errore alfa ad una coda pari al 5% (comando di Stata: <code>sampsi_fleming</code>).</p> <p>La PFS a 2 anni sarà stimata mediante metodo del prodotto limite di Kaplan-Meier.</p>
<b>Trattamento</b>	<p><i>CIRT</i>: Il CTV low dose riceverà una dose totale di 43 GyRBE in 10 frazioni, 4 frazioni a settimana. Il CTV high dose riceverà una dose totale di 68.8 GyRBE in 16 frazioni, 4 frazioni a settimana.</p> <p>La durata prevista del trattamento è di 4 settimane, 4 frazioni a settimana, non saranno considerati accettabili trattamenti che si prolungano oltre le 5 settimane o in cui siano somministrate meno di 6 frazioni in 14 giorni consecutivi. La dose limitante è la dose ricevuta dal sigma-retto che non dovrà essere superiore ai 60 GyRBE</p> <p><i>Immunoterapia</i>: Le pazienti verranno sottoposte a immunoterapia dopo radioterapia con ioni carbonio fino a massima risposta e/o fino a tolleranza. In questo protocollo non si prevede l'associazione concomitante di immunoterapia.</p>
<b>Trattamento di controllo</b>	Non applicabile
<b>Procedure dello Studio</b>	Trattamento di radioterapia con ioni carbonio
<b>Durata e Schema dello studio</b>	Sono previsti 2 anni di arruolamento e 3 di follow up.
<b>Sperimentatori</b>	Amelia Barcellini
<b>Centri partecipanti</b>	<p>Centri coinvolti:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oncologia ASST Spedali Civili di Brescia</li> <li>2. Divisione di Ginecologia Oncologica IEO, Milano</li> <li>3. Divisione di Radioterapia Oncologica IEO, Milano</li> <li>4. Ginecologia Oncologica Istituto Nazionale dei Tumori, Milano</li> <li>5. Ginecologia San Gerardo di Monza</li> <li>6. Ginecologia Oncologica IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia</li> <li>7. Fondazione CNAO, Pavia</li> <li>8. Programma Interdipartimentale di Ginecologia Oncologica AOU Pisana</li> <li>9. Unità Operativa di Radioterapia Oncologica AOU Pisana</li> <li>10. Ginecologia Oncologica Policlinico Gemelli, Roma</li> <li>11. Radioterapia Policlinico Gemelli, Roma</li> </ol>
<b>Gestione dei dati</b>	I dati saranno trattati in accordo al Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati (GDPR).
<b>Considerazioni etiche</b>	<p>Il trattamento con ioni carbonio di pazienti affette da melanoma ginecologico primario permette di trattare tumori in sedi non aggredibili chirurgicamente, con minimo impatto in termini di sicurezza ed una tossicità assai minore rispetto alla RT convenzionale con fotoni.</p> <p>La limitata tossicità dovuta alla selettività fisica intrinseca delle particelle di ioni carbonio e la conseguente possibilità di limitare la dose ai tessuti sani, garantisce la capacità di erogare dosi elevate a volumi anche complessi e strettamente adiacenti ad organi a rischio, con maggiore probabilità di controllo locale per quei tumori la cui causa di recidiva è stata correlata alla disomogeneità di dose e al sottodosaggio delle aree del tumore strettamente adiacenti ad organi a rischio.</p>
<b>GCP</b>	Lo studio sarà condotto in accordo al protocollo, alla versione attuale della

	Dichiarazione di Helsinki, alle ICH-GCP, alle HRA e alla normative vigente locale e alle disposizioni regolatorie.
--	--