



Sinossi

Titolo

Sacral Chordoma: studio randomizzato e osservazionale sulla chirurgia in confronto alla radioterapia nella malattia primitiva localizzata (SACRO)

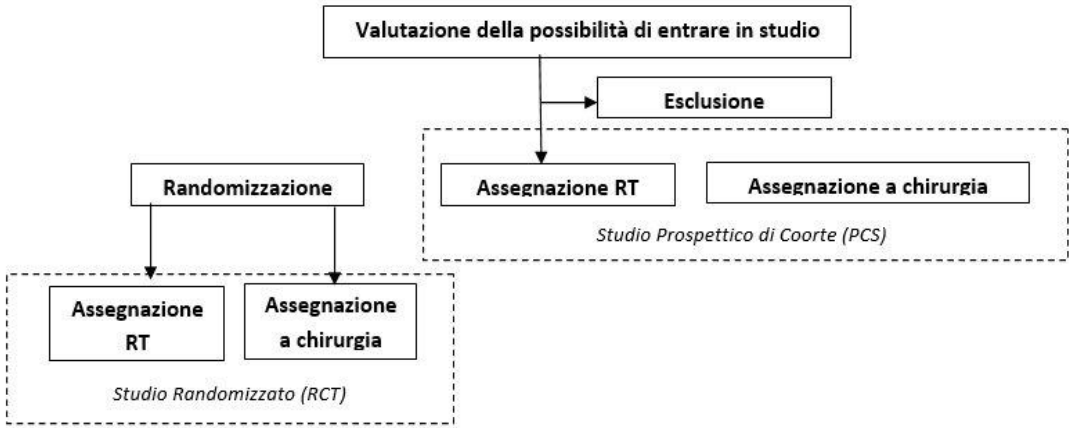
Versione del protocollo: 1.0 del 07 Luglio 2016

Coordinatori dello Studio:

- Dott. Alessandro Gronchi– Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano
- Dott. Piero Fossati– CNAO di Pavia

Le informazioni contenute in questo documento sono confidenziali e non possono rivelate ad altre persone senza autorizzazione scritta dello sperimentatore, ad eccezione di quelle necessarie all'ottenimento del consenso informato dei pazienti che dovranno ricevere il trattamento oggetto di studio, in aggiunta alle autorità sanitarie, ai comitati etici e a tutti i professionisti coinvolti nella conduzione dello studio.

RIASSUNTO DELLO STUDIO

Tipo di Studio	Studio multicentrico di confronto, in aperto, a gruppi paralleli
Codice del protocollo	ISG SACRO
Disegno dello Studio	<p>Studio internazionale multicentrico in aperto, di confronto a gruppi paralleli, a coorti miste (coorte osservazionale e coorte randomizzata)</p> <p>Lo studio prevede 3 diversi gruppi di trattamento</p> <p>A. trattamento chirurgico (seguito o meno da radioterapia – RT-) B. trattamento di radioterapia definitivo ad alte dosi C. randomizzazione al trattamento chirurgico (seguito o meno da RT) o trattamento di radioterapia definitivo ad alte dosi</p> <p>Ai pazienti potenzialmente candidabili verranno offerte informazioni complete sulle caratteristiche, sulla potenziale efficacia e sugli effetti collaterali del trattamento con radioterapia definitiva ad alte dosi e del trattamento chirurgico, associato o meno a radioterapia (RT).</p> <p>I pazienti potranno scegliere se essere trattati secondo il trattamento A o B, oppure se venire randomizzati ad uno dei due (gruppo C)</p> <p>I pazienti che non opereranno per la randomizzazione (gruppo C) e che sceglieranno su base volontaria di essere trattati con il trattamento A o B, saranno inclusi in uno Studio di Corte Prospettico (PCS) e riceveranno il trattamento in accordo con la loro decisione (opzione A o opzione B).</p> <p>I pazienti che invece verranno randomizzati ad uno dei due trattamenti (A o B) faranno parte della porzione randomizzata dello studio (RCT - Randomized Clinical Trial).</p> <p>Indipendentemente dal tipo di assegnazione del trattamento (per decisione del paziente o per randomizzazione), i trattamenti A e B saranno i medesimi per entrambi gli studi (PCS o RCT).</p>  <pre> graph TD Start[Valutazione della possibilità di entrare in studio] --> Esclusione[Esclusione] Start --> PCS[Studio Prospettico di Coorte PCS] Start --> Randomizzazione[Randomizzazione] Randomizzazione --> RCT[Studio Randomizzato RCT] PCS --> Assegnazione_RT_PCS[Assegnazione RT] PCS --> Assegnazione_chirurgia_PCS[Assegnazione a chirurgia] RCT --> Assegnazione_RT_RCT[Assegnazione RT] RCT --> Assegnazione_chirurgia_RCT[Assegnazione a chirurgia] </pre>
Promotore	Italian Sarcoma Group (ISG) Via Pupilli 1 40136, Bologna www.italiansarcomagroup.org

<p>Coordinatori dello studio</p>	<p>Coordinatore globale e per la parte chirurgica: Dott. Alessandro Gronchi - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano</p> <p>Coordinatore globale della parte di RT: Dott. Piero Fossati- CNAO di Pavia</p>
<p>Obiettivi</p>	<p>Obiettivi primari: Valutazione della sopravvivenza libera da ricaduta (Relapse Free Survival - RFS) per ogni singolo paziente, definita come il tempo dalla randomizzazione (per lo studio randomizzato: RCT) o dalla data di inizio del trattamento (per lo studio prospettico di coorte: PCS) alla data di comparsa di recidiva di malattia, locale o a distanza oppure comparsa di un secondo tumore primitivo maligno o morte per qualsiasi causa. Per i pazienti trattati con radioterapia definitiva che non raggiungeranno una completa remissione di malattia (CR) e per i pazienti con margini chirurgici R1/R2 che non raggiungeranno una CR, verrà considerata la progressione di malattia e non la ricaduta. Per i soggetti che non hanno avuto una ricaduta o che sono deceduti al momento dell'analisi dello studio, verrà presa come "censor date" (data di riferimento per l'analisi), la data in cui è stata effettuata l'ultima valutazione. La comparsa di recidiva o di progressione di malattia verrà determinata tramite esame radiologico che valuterà la comparsa di nuove lesioni maligne o l'aumento dimensionale della/e lesione/i maligna/e presente/i alla valutazione iniziale.</p> <p>Obiettivi secondari:</p> <p>Obiettivi di efficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sopravvivenza globale (OS), definita per ogni paziente come il tempo dalla randomizzazione (RCT) o dalla data di inizio del trattamento (PCS) alla data di decesso per qualsiasi causa. Per i pazienti vivi al momento dell'analisi verrà presa come "censor date" (data di riferimento per l'analisi), la data di ultimo contatto con il paziente. • Sopravvivenza post-progressione (SPP), definita, per ogni paziente, come il tempo che intercorre tra la comparsa della recidiva locale o a distanza o tra la comparsa di un secondo tumore primitivo maligno, e la data di morte per qualsiasi causa. SPP è uguale a 0 in caso di decesso prima della comparsa di recidiva della malattia. Per i pazienti trattati con radioterapia definitiva che non raggiungeranno CR e per i pazienti con margini chirurgici R1/R2 che non raggiungeranno CR, la SSP verrà considerata a partire dalla data di progressione della malattia locale e non della data di comparsa della recidiva. <p>Endpoint di attività</p> <ul style="list-style-type: none"> • Local Relapse Failure (LRF), definito per ogni paziente, come il tempo che intercorre dalla randomizzazione (per lo studio randomizzato: RCT) o la data di inizio del trattamento (per lo studio prospettico di coorte: PCS) alla data della recidiva locale di malattia. La recidiva a distanza di malattia o la comparsa di un secondo tumore primitivo maligno o il decesso prima della recidiva di malattia locale saranno considerati come eventi concorrenti; per i soggetti vivi e che non presentano recidiva al momento dell'analisi, verrà presa come data di riferimento per l'analisi, l'ultima data di comparsa di malattia. La comparsa di recidiva verrà determinata tramite esame radiologico che valuterà la comparsa di nuove lesioni maligne o l'aumento dimensionale della/e lesione/i maligna/e presente/i alla valutazione iniziale. Per i pazienti trattati con radioterapia definitiva che non raggiungeranno CR e per i pazienti con margini chirurgici R1/R2 che non raggiungeranno CR dopo radioterapia, l'evento di LRF considerato sarà la progressione della malattia locale e non la comparsa di recidiva locale. • Distant Failure Relapse (DRF), definito per ogni paziente come il tempo che intercorre dalla randomizzazione (per lo studio randomizzato: RCT) o la data di inizio del trattamento (per lo studio prospettico di coorte: PCS) alla data di recidiva a distanza di malattia. La recidiva locale, la comparsa di un secondo tumore maligno primario o il decesso

	<p>prima di qualsiasi ricaduta a distanza di malattia saranno considerati come eventi concorrenti; per i soggetti vivi e che non presentano recidiva al momento dell'analisi verrà presa come riferimento, l'ultima data di comparsa di malattia. La comparsa di recidiva verrà determinata tramite esame radiologico che valuterà la comparsa di nuove lesioni maligne o l'aumento dimensionale della/e lesione/i maligna/e presente/i alla valutazione iniziale.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il miglior tasso di risposta alla radioterapia definitiva sarà valutato tramite indagine radiologica dopo 3, 6 e 12 mesi dopo il termine della radioterapia • Il tempo del migliore tasso di risposta alla radioterapia definitiva sarà valutato tramite indagine radiologica dopo 3, 6 e 12 mesi dopo il termine della radioterapia. <p>Endpoint di sicurezza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidenza, natura, gravità e serietà degli eventi avversi in accordo con NCI-CTCAE versione 4.0 • Grado massimo di tossicità per ciascun paziente e per ogni specifica tossicità • Percentuale di pazienti con una tossicità di grado 3-4 per ogni specifica tossicità • Pazienti con almeno un SAE • Pazienti con almeno un sospetto di reazione avversa seria inaspettata (SUSAR) • Gli eventi avversi saranno valutati in accordo con NCI-CTCAE versione 4.0 • La morbilità post-operatoria verrà valutata secondo la scala Clavien-Dindo • La compromissione neurologica verrà valutata in accordo con NCI-CTCAE versione 4.0 <p>Endpoint di Qualità della vita (QoL)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valore massimo riportato da ciascun paziente per ogni specifica domanda • Valore massimo riportato da ciascun paziente per ciascun parametro associato alla qualità della vita (ad esempio capacità funzionale, benessere emotivo, sessualità/intimità, benessere familiare, soddisfazione per il trattamento ricevuto, attività sociali) • Valore medio riportato da ciascun paziente per ogni specifica domanda • Valore medio riportato da ciascun paziente per ciascun parametro associato alla qualità della vita (ad esempio capacità funzionale, benessere emotivo, sessualità/intimità, benessere familiare, soddisfazione per il trattamento ricevuto, attività sociali) <p>La qualità della vita verrà misurata attraverso l'utilizzo di scale di valutazione validate</p>
Malattia in studio	Cordoma primitivo localizzato del sacro
Popolazione	Pazienti con diagnosi istologicamente confermata di cordoma primitivo localizzato del sacro elegibili per radioterapia e/o chirurgia.
Dimensione del Campione e analisi statistica	<p>Tutti i pazienti che soddisfano i criteri di inclusione costituiranno la popolazione in studio che sarà divisa in due coorti in base alla scelta di trattamento di ciascun paziente.</p> <p>La popolazione PCS (Studio di Corte Prospettico) includerà tutti i pazienti che hanno rifiutato la randomizzazione e hanno iniziato il trattamento A o il trattamento B.</p> <p>La popolazione RCT (Randomized Clinical Trial) comprende tutti i pazienti arruolati che hanno accettato la randomizzazione.</p> <p>La popolazione valutata per gli aspetti di sicurezza e di qualità della vita includerà tutti i pazienti arruolati in entrambi gli studio PS e RCT che hanno ricevuto il trattamento A o B.</p> <p>L'arruolamento nella RCT continuerà fino a quando sia possibile ottenere stime sufficientemente stabili o così decisive da poter prendere una decisione clinica per la maggior parte dei pazienti. L'arruolamento nella PCS continuerà fino all'eventuale comparsa di nuove terapie, maggiormente promettenti o meno disagiati.</p> <p>Lo studio verrà concluso quando tutti i pazienti arruolati avranno completato il trattamento in studio; le analisi statistiche conclusive e definitive saranno effettuate circa un anno dopo l'arruolamento dell'ultimo paziente.</p>

<p>Trattamenti in studio</p>	<p>Radioterapia definitiva (radioterapia con adroni, ioni carbonio o protoni) e/o trattamento chirurgico seguito o meno da radioterapia.</p>
<p>Criteri di Inclusione</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Confermata diagnosi istologica di cordoma primitivo localizzato del sacro, di qualsiasi diametro, che origina da S1 fino al coccige. - Pazienti adulti ≥ 18 anni, maschi e femmine - ECOG-performance status (PS) 0-2 - Nessuna precedente terapia antineoplastica - Tumore macroscopicamente rilevabile con RMN/TAC - Pazienti candidabili alla chirurgia - Pazienti candidabili alla radioterapia - Consenso informato scritto prima dello svolgimento delle specifiche procedure e valutazioni previste dallo studio
<p>Criteri di Esclusione</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Presenza di metastasi (M+) - Incapacità di mantenere la posizione durante il trattamento - Precedente radioterapia alla regione pelvica - Precedente terapia per il cordoma sacrale (inclusa chirurgia, crioablazione, ipertermia...) - Condizioni locali che possono aumentare il rischio di tossicità della radioterapia (presenza di ulcerazioni nella pelle, infezioni non guarite dei tessuti molli, fistole nella sede di trattamento) - Infiltrazioni nella parete rettale - Condizioni generali che aumentano il rischio di tossicità della radioterapia (sclerodermia attiva, xeroderma pigmentoso o porfiria cutanea) - Presenza di un secondo tumore (ad eccezione di cancro in situ della pelle non melanoma, neoplasia della cervice e altre neoplasie in situ) - Co-morbidità severa con prognosi di vita inferiore a 6 mesi - Incapacità di fornire il consenso informato - Altre patologie maligne negli ultimi 5 anni. - ECOG-performance status (PS) ≥ 2 - Significativa patologia cardiovascolare (ad esempio dispnea > 2 NYHA) - Significativa patologia sistemica di grado >3 secondo CTCAE 4.03, che limita la disponibilità del paziente o che potrebbe contribuire ad aumentare la tossicità del trattamento - Donne in stato di gravidanza o in fase di allattamento. Le donne in età fertile devono fornire un test di gravidanza negativo nei 7 giorni prima dell'inizio del trattamento. - Condizioni psicologiche, familiari, sociali o geografiche che limitano la capacità di aderenza del paziente alle procedure dello studio.
<p>Disegno dello studio e statistica</p>	<p>Questo studio prevede un approccio statistico Bayesiano; l'obiettivo finale dell'analisi statistica bayesiana sarà quello di stimare una distribuzione di probabilità a posteriori, della efficacia relativa delle due diverse strategie di trattamento a confronto. A questo scopo verranno condotte due analisi indipendenti ma sequenziali; la prima sarà effettuata sulla popolazione PCS (<i>Learning data analysis</i>) e la seconda sulla popolazione RCT (analisi primaria)</p> <p>I dettagli dell'analisi statistica sono riportati in forma estesa nello specifico capitolo 6 del protocollo (Statistical Consideration and Analytical Plan)</p>