

STUDIO CLINICO DI FASE II PER IL TRATTAMENTO PREOPERATORIO DI ADENOCARCINOMI DEL PANCREAS BORDERLINE OPERABILI CON CHEMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA CON IONI CARBONIO (adroterapia)

STUDIO PIOPPPO (Properatoria con IONI carbonio Per tumore del Pancreas Operabile)

<b>Titolo del protocollo:</b>	Studio clinico di fase II per il trattamento preoperatorio di adenocarcinomi del pancreas borderline operabili con chemioterapia e radioterapia con Ioni Carbonio
<b>Versione</b>	5.0
<b>Promotore</b>	Fondazione CNAO
<b>Fase dello Studio</b>	II
<b>Indicazione</b>	Pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas borderline operabili
<b>Disegno dello Studio</b>	Studio di fase II
<b>Durata dello Studio</b>	5 + 2 anni di F-UP
<b>Razionale dello studio</b>	<p>Il vantaggio supposto della CIRT neoadiuvante è quello di raggiungere una completa radicalità oncologica con la resezione (R0), ma con le tecniche convenzionali non è mai stata documentata una completa risposta patologica nonostante le dosi di radioterapia e il differente tipo di farmaci somministrati nei diversi studi pubblicati. Ciò indica che il tumore del pancreas mostra una resistenza intrinseca alle radiazioni convenzionali che non possono essere somministrate a dosaggi elevati per la vicinanza di organi critici.</p> <p>L'esperienza giapponese dell'impiego di 8 frazioni di Ioni Carbonio seguita dopo 4 settimane da chirurgia, ha mostrato un tasso di reseccabilità elevato 21/26 pazienti e una sopravvivenza a 5 anni del 52% nei pz operati e 42% in quelli non operati.</p> <p>Dal punto di vista radiobiologico le caratteristiche degli ioni carbonio in prossimità del picco di Bragg permettono di somministrare al volume bersaglio una radiazione simile alla neutronterapia, hanno però un LET minore nel corridoio di ingresso e quindi producono danni meno severi nei tessuti sani. Inoltre grazie alla loro curva di deposizione della dose caratterizzata da un range finito e modulabile e da un picco distale di dose permettono di ottenere una conformazione della dose migliore di quella ottenibile con le moderne tecniche di radioterapia con fotoni, limitando quindi al minimo l'esposizione dei tessuti sani non interessati dalla malattia. Considerando l'efficacia sub-ottimale delle alternative terapeutiche standard ed il generale consenso sull'inclusione in studi clinici dei pazienti con tumore del pancreas i risultati del NIRS, appaiono sufficienti per il trattamento con ioni carbonio dei tumori pancreatici reseccabili.</p>

STUDIO CLINICO DI FASE II PER IL TRATTAMENTO PREOPERATORIO DI ADENOCARCINOMI DEL PANCREAS BORDERLINE OPERABILI CON CHEMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA CON IONI CARBONIO (adroterapia)

STUDIO PIOPPO (Preoperatoria con IONI carbonio Per tumore del Pancreas Operabile)

	<p>Il beneficio atteso del trattamento con ioni carbonio è il miglioramento del controllo locale senza un aumento inaccettabile della tossicità. Tale beneficio dipende dalle favorevoli caratteristiche fisiche e radiobiologiche degli ioni carbonio.</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. L'impiego di tecniche attive di erogazione della dose rende la distribuzione di dose estremamente sensibile alla motilità d'organo con il rischio di sovra e sottodosaggi (hot spot e cold spot). Per tale ragione saranno impiegate tecniche di compressione addominale, imaging 4D con pianificazione 4D, gating respiratorio e rescanning</p>
<b>Obiettivi attesi</b>	Incremento della sopravvivenza libera da progressione locale
<b>Obiettivo primario:</b>	Sopravvivenza libera da progressione locale (PFS)
<b>Obiettivi secondari:</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Sopravvivenza GLOBALE (OS)</li><li>2. Sopravvivenza causa specifica (CSS)</li><li>3. Tasso di resecabilità R0-</li><li>4. Tossicità acuta (entro 3 mesi) per ciascun singolo trattamento (CT - RT - Chirurgia) medio termine (3-6 mesi) e tardiva (dopo i 6 mesi).</li><li>5. Tossicità intra e peri- operatoria.</li></ol>
<b>Obiettivi esploratori</b>	<p>Parte del pezzo operatorio sarà conservato presso il centro che ha eseguito l'intervento chirurgico secondo le modalità previste dalle procedure interne e nel rispetto della pratica clinica.</p> <p>Tali campioni biologici saranno oggetto di future analisi per le determinazioni sotto elencate non facenti parte della routine anatomopatologica:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Presenza di Mismatch repair deficiency tramite analisi immunostochimica della mismatch repair proteins MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 e PD-1</li><li>• Espressione immunostochimica di PD-L1 da parte delle cellule tumorali</li><li>• Sarà studiato inoltre, il microambiente al fine di caratterizzare la risposta immunitaria alla CIRT e alla chemioterapia standard. In particolare analizzando i "segnali mangiami" (DAMPs) e TILs per valutare il ruolo immunogenico di CIRT.</li></ul>
<b>Criteri di inclusione</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Diagnosi istologica/citologica di tumore del pancreas esocrino.</li><li>2. Diagnosi di neoplasia del pancreas esocrino <del>resecabile</del> o "borderline resectable" (vedi criteri di definizione).</li><li>3. Assenza di metastasi a distanza rilevate da ultrasuoni (US), TAC, PET, risonanza magnetica e laparoscopia o laparotomia.</li></ol>

STUDIO CLINICO DI FASE II PER IL TRATTAMENTO PREOPERATORIO DI ADENOCARCINOMI DEL PANCREAS BORDERLINE OPERABILI CON CHEMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA CON IONI CARBONIO (adroterapia)

STUDIO PIOPPO (Preoperatoria con IONI carbonio Per tumore del Pancreas Operabile)

	<ol style="list-style-type: none"> <li>4. Età compresa tra 18 ed 75 anni.</li> <li>5. Indice di Karnofsky uguale o superiore a 70.</li> <li>6. Assenza di infiltrazione di stomaco e duodeno da parte della neoplasia.</li> <li>7. Conoscenza della diagnosi e capacità di dare il consenso alle cure (capacità di esprimere il consenso firmato scritto, approvato dal Comitato Etico)</li> <li>8. Adeguato emocromo (Hb &gt; 9 g/dL, N &gt; 1500, PLT &gt; 100000)</li> <li>9. Adeguata funzionalità renale (creatinemia &lt; 1.5 mg/dL) ed epatica (bilirubinemia &lt; a 1.5 volte il limite superiore di normalità del laboratorio locale, albuminemia &gt; 3 g/dL).</li> <li>10. Valutazione DPD (diidropirimidinadeidrogenasi)</li> <li>11. Le donne in età fertile devono accettare di praticare un'adeguata contraccezione ed astenersi dall'allattamento.</li> </ol>
<b>Criteri di esclusione</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pazienti con tumori localmente avanzati, non resecabili.</li> <li>2. Pazienti con tumori delle cellule insulari.</li> <li>3. Pazienti con comorbidità che controindichino una chirurgia addominale maggiore e/o il trattamento chemioterapico e radioterapico.</li> <li>4. Presenza nota di metastasi.</li> <li>5. Incapacità di rispettare le procedure dello studio e/o di follow-up.</li> <li>6. Donne in gravidanza con un test di gravidanza positivo.</li> <li>7. Precedente diagnosi di altra neoplasia con una prognosi più sfavorevole rispetto a quella oggetto del seguente protocollo. Condizioni loco-regionali che controindichino la radioterapia (ad esempio: infezioni attive nell'area da irradiare).</li> <li>8. Presenza di condizioni mediche e/o psichiche che controindichino la radioterapia.</li> <li>9. Precedente RT sull'addome</li> </ol>
<b>Trattamenti in studio</b>	Radioterapia preoperatoria con Ioni Carbonio
<b>Durata massima trattamento per paziente</b>	20 settimane prima del trattamento chirurgico
<b>Procedure di screening e arruolamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RM dell'addome superiore con mezzo di contrasto paramagnetico (opzionale)</li> <li>- TAC Torace addome e pelvi con senza ctr</li> <li>- TC-PET con 18Fdg</li> <li>- Esami ematochimici (emocromo completo, AST, ALT, bilirubina totale e diretta, amilasi, lipasi, CEA, CA19-9) valutazione DPD (diidropirimidinadeidrogenasi)</li> <li>- EGDS con ecoendoscopia</li> <li>- Laparoscopia di stadiazione</li> </ul>
<b>Procedure di controllo al termine del Trattamento</b>	I pazienti al termine del programma di cura saranno sottoposti a controlli clinico-strumentali come di seguito indicato:

STUDIO CLINICO DI FASE II PER IL TRATTAMENTO PREOPERATORIO DI ADENOCARCINOMI DEL PANCREAS BORDERLINE OPERABILI CON CHEMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA CON IONI CARBONIO (adroterapia)

STUDIO PIOPPO (Preoperatoria con IONI carbonio Per tumore del Pancreas Operabile)

	<ul style="list-style-type: none"><li>- Esame clinico ed ematochimici con Ca 19.9 ogni 3 mesi per il primo anno poi a cadenza semestrale per ulteriori 4 anni, quindi a cadenza annuale.</li><li>- TAC torace e TAC e RMN addome (opzionale) ogni 3 mesi per i primi 3 anni, poi a cadenza semestrale per i successivi 2 anni, quindi a cadenza annuale.</li></ul>
<b>Procedure di monitoraggio durante trattamento</b>	Il paziente verrà monitorato clinicamente dal medico di riferimento per l'intera durata del trattamento. Dopo una prima visita al momento dell'arruolamento ne verranno effettuate altre a cadenza bisettimanale
<b>Criteri di fuoriuscita dallo studio</b>	Usciranno dalla studio pazienti in cui non sia stato somministrato almeno il 90% della dose prescritta o pazienti che abbiano eseguito il trattamento radioterapico in un tempo superiore alle tre settimane.