

Sinossi

<b>Titolo</b>	Studio di fase III sull'efficacia dell'intensificazione della dose in pazienti con sarcoma di Ewing non metastatico
<b>Gruppi/Centri coinvolti</b>	Italian Sarcoma Group Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica
<b>Fase dello Studio</b>	III
<b>Indicazione</b>	Pazienti con sarcoma di Ewing non metastatico
<b>Razionale</b>	<p>Il protocollo ISG/SSG III ha mostrato</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Che il 50% dei pazienti presenta una buona risposta istologica o radiografica ad una terapia di induzione che utilizza 4 cicli basati su vincristina, ciclofosfamide, adriamicina, dactinomicina, ifosfamide ed etoposide.</li> <li>b) Che i pazienti con una scarsa risposta istologica o radiografica presentano la medesima prognosi dei good responders se possono ricevere un trattamento intensificato con alte dosi di busulfano e melfalan con reinfusione di cellule staminali periferiche.</li> <li>c) Che con tale protocollo è possibile attendersi una progressione di malattia in corso di trattamento in circa il 3 % dei pazienti.</li> <li>d) Che la valutazione prospettica della risposta alla chemioterapia è risultata inferiore a quella attesa sulla base di osservazioni retrospettive effettuate in precedenza.</li> </ul> <p>E' attualmente attivo un protocollo (EUROEWING) che si caratterizza per un trattamento di induzione particolarmente intenso basato su 6 cicli di VIDE (vincristina, ifosfamide, adriamicina e etoposide). Informazioni personali segnalano una elevata (&gt;70%) percentuale di pazienti good responders pur a fronte di una significativa tossicità con morti tossiche.</p> <p>Il protocollo ISG/SSG III presenta una durata prevista di 44 settimane. Tutti i dati della letteratura concordano nel segnalare l'efficacia dell'intensificazione di dose nel sarcoma di Ewing e di individuare nell'adriamicina e nell'ifosfamide i farmaci più attivi nei programmi di trattamento standard nel sarcoma di Ewing.</p> <p>Tenuto conto di tali considerazioni, valutate le potenzialità di reclutamento dei gruppi coinvolti in ISG/SSG III, si propone di eseguire uno studio randomizzato di fase III finalizzato a verificare se un trattamento intensificato e di minore durata, principalmente basato sull'uso di adriamicina ed ifosfamide sia in grado di offrire le medesime probabilità di sopravvivenza libera da eventi rispetto al protocollo standard (ISG/SSG III).</p> <p>Obiettivo secondario dello studio sarà verificare se un' aumentata intensificazione del trattamento di induzione possa aumentare la percentuale di pazienti good responders riducendo in tal modo la necessità di ricorrere al trattamento con alte dosi nei pazienti con scarsa risposta istologica al trattamento di induzione.</p> <p>Tenendo conto dell'esperienza pubblicata di EUROEWING e dei dati della letteratura concernente l'importanza in primo luogo dell'adriamicina e poi dell'ifosfamide nel trattamento dello Ewing, verranno utilizzati in induzione</p>

	<p>cicli ripetuti di vincristina, adriamicina e ifosfamide. Tale combinazione peraltro è già stata utilizzata dal gruppo in ISG/SSG IV ed il suo profilo di tossicità è noto ed accettabile.</p> <p>La terapia standard sarà il trattamento di induzione già utilizzato in ISG/SSG III per il quale è attesa una percentuale di good responders del 50%.</p> <p>La terapia di mantenimento sarà rapportata alla terapia di induzione utilizzata.</p> <p>Terapia di mantenimento:  La terapia di mantenimento risulta, per il braccio standard, la medesima di ISG/SSG III: i good responders continuano con i medesimi farmaci utilizzati in induzione, mentre i poor responders vanno incontro ad intensificazione con trattamento con alte dosi e reinfusione di cellule staminali ematopoietiche. Nel braccio sperimentale verrà adottata la medesima strategia di trattamento prevista in ISG/SSG III per i poor responders che verranno avviati ad un programma intensificato con aferesi di cellule staminali ematopoietiche periferiche e successiva reinfusione dopo trattamento con alte dosi di busulfano e melfalan.</p> <p>Per i pazienti good responders all'induzione con vincristina, adriamicina ed ifosfamide, la fase di mantenimento prevederà l'uso degli stessi farmaci fino ad un dosaggio cumulativo analogo a quello previsto in ISG/SSG III più etoposide ad un dosaggio cumulativo analogo a quello previsto in ISG/SSG III. Pertanto nei good responders del braccio sperimentale non verranno utilizzati ciclofosfamide e dactinomicina.</p> <p>La durata del braccio sperimentale risulterà inferiore a quella del braccio standard.</p> <p>Sono allegare diapositive riportanti lo schema di trattamento ed i confronti fra i due protocolli in termini di dose cumulativa, durata e intensità di trattamento.</p>
<b>Obiettivi</b>	<p>Principale:  Valutare se la medesima probabilità di sopravvivenza libera da eventi offerta dal protocollo standard ISG/SSG III è ottenibile con un trattamento intensificato e di minore durata.</p> <p>Secondari:  Valutare se un trattamento di induzione intensificato sia in grado di aumentare la percentuale di pazienti con buona risposta del tumore rispetto ad un trattamento standard</p> <p>Valutare la percentuale di pazienti che verranno sottoposti a trattamento chirurgico dopo trattamenti di induzione a diversa intensità di dose.</p> <p>Valutare la percentuale di pazienti che presentano progressione di malattia dopo trattamenti di induzione a diversa intensità di dose.</p>
<b>Disegno dello studio</b>	<p>Si tratta di uno studio randomizzato di fase III</p> <p>I pazienti elegibili vengono randomizzati a ricevere due diversi trattamenti di induzione il trattamento standard e il trattamento intensificato.</p> <p>Il trattamento standard corrisponde al trattamento già utilizzato nel protocollo ISG/SSG III. Tale trattamento prevede l'uso di 4 cicli somministrati ogni tre settimane e che prevedono l'uso di vincristina, dactinomicina, ciclofosfamide, ifosfamide, etoposide e adriamicina. L'esperienza precedente ha dimostrato</p>

come con tale trattamento di induzione la probabilità di una buona risposta è attesa nel 50% dei pazienti trattati.

Il trattamento intensificato prevede, analogamente al trattamento standard, 4 cicli di chemioterapia ogni tre settimane. Il trattamento intensificato si caratterizza per l'uso di ifosfamide, adriamicina e vincristina.

Ifosfamide e adriamicina sono somministrati ad una dose intensità raddoppiata rispetto a quella utilizzata nel trattamento standard di induzione, mentre la vincristina presenta un incremento di dose intensità del 40%.

Il trattamento locale raccomandato sarà di tipo chirurgico ovunque possibile. La valutazione del tipo di trattamento locale verrà definita in centri di riferimento identificati.

Il trattamento radioterapico sarà riservato ai casi per i quali, dopo l'induzione, non sarà giudicato fattibile l'intervento chirurgico.

La valutazione della risposta sarà effettuata sulla base dell'esame istologico del pezzo operatorio.

In caso di non fattibilità chirurgica, la valutazione della risposta sarà effettuata sulla base della risposta radiografica.

Valutazione della risposta.

Sono definiti good responders i pazienti che presentano una necrosi chemioindotta di grado II o III secondo la classificazione di Picci. Qualora la valutazione sia solo radiografica, sono definiti good responders i pazienti che presentano una completa scomparsa della componente ai tessuti molli.

Sono definiti poor responders i pazienti che presentano una necrosi chemioindotta di grado I secondo la classificazione di Picci. Qualora la valutazione sia solo radiografica, sono definiti poor responders i pazienti che presentano una persistenza della componente ai tessuti molli.

La valutazione della strategia terapeutica, della risposta radiologica e della risposta istologica verrà effettuata in centri di riferimento.

Ai fini dello studio verrà presa in considerazione la valutazione della risposta formulata mediante revisione centralizzata da parte di un panel di patologi e di un panel di radiologi che si riuniscono regolarmente a cadenza semestrale.

Dopo valutazione della risposta il paziente proseguirà il trattamento.

I pazienti giudicati poor responders verranno avviati ad un comune trattamento intensificato che prevede l'aferesi di cellule staminali e la loro reinfusione dopo trattamento con alte dosi di busulfano e melfalan.

La progressione di malattia sia in fase di induzione che in fase post trattamento locale rappresenta una controindicazione al trattamento con alte dosi.

I pazienti giudicati good responders continueranno la chemioterapia tenendo conto del diverso trattamento ricevuto in sede di induzione.

Quelli good responders dopo induzione secondo protocollo standard continueranno il trattamento secondo il programma di mantenimento utilizzato in ISG/SSG III.

Quelli good responders dopo trattamento intensificato riceveranno un

	<p>mantenimento che prevederà il raggiungimento delle medesime dosi cumulative di vincristina, adriamicina, ifosfamide, etoposide previste per il trattamento standard secondo ISG/SSG III.</p>
<b>Numerosità</b>	<p><b>DIMENSIONE DEL CAMPIONE</b></p> <p>Studio di non inferiorità per valutare EFS a 5 anni nei due gruppi di pazienti. Probabilità attesa di EFS a 5 anni nel protocollo standard: 65% Limite/margine di non inferiorità -15% del gruppo con terapia sperimentale Potenza dello studio: 80% Errore Alfa: 0.05. Periodo di arruolamento: 5 anni. Dimensione del campione 220 pazienti complessivi (pari a 110 pazienti per gruppo)</p>
<b>Criteri di elegibilità</b>	<p>Diagnosi istologica di sarcoma di Ewing o PNET con coinvolgimento osseo. Età ≤ 40 anni Assenza di metastasi evidenti o singola immagine polmonare &lt; 0.5 cm Adeguata funzione midollare, epatica, renale Consenso informato</p>
<b>Criteri di esclusione</b>	<p>Presenza di metastasi Controindicazioni mediche all'uso dei farmaci in protocollo Condizioni psicologiche o sociali che non facciano prevedere una adeguata compliance con il protocollo o un adeguato controllo di follow up Mancato invio della documentazione richiesta per la revisione centralizzata Mancanza di consenso informato</p>

