



STUDIO CLINICO

“Studio prospettico di fase I-II, multicentrico, in aperto che esplora la combinazione di Trabectedina in associazione a radioterapia in pazienti con Sarcoma dei Tessuti molli”

Codice del Protocollo: **TRASTS**

EudraCT Number: **2014-001549-26**

Versione **3.0, 08 Luglio 2015**

Emendamento: **TRASTS-E01-14**

Promotore: **Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS)**

Le informazioni contenute in questo documento sono confidenziali e non possono rivelate ad alter 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.

SINOSI

Promotore	GEIS (Grupo Español de Investigación en Sarcomas)																																																					
Titolo	Studio prospettico di fase I-II, multicentrico, in aperto che esplora la combinazione di Trabectedina in associazione a radioterapia in pazienti con Sarcoma dei Tessuti molli.																																																					
Codice dello studio	TRASTS																																																					
CRC (Data Center & Monitoring)	CLINICAL RESEARCH CENTER C/ Diego de Leon 47, 28006 Madrid (Spain) Tel: +34 644.289.162 / +34 912.866.807 Fax: +34 918.388.588 Project Coordinator: Melissa Fernandez Pinto melissa.crc@grupogeis.org Study Coordinator: Mamen Roncero mamen.crc@grupogeis.org																																																					
EudraCT Number	2014-001549-26																																																					
Versione	2.0, 13 Novembre 2014																																																					
Coordinatori Nazionali	<u>Spagna</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dr Javier Martín Broto. Hospital Virgen del Rocío (Spain) jmartin@mustbesevilla.org <u>Italia</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dr Alessandro Gronchi. Istituto Nazionale dei Tumori (Italy) Alessandro.Gronchi@istitutotumori.mi.it <u>Francia</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dr Jean Ives Blay. Université Claude Bernard (France) jean-yves.blay@lyon.unicancer.fr 																																																					
Centri Partecipanti e Sperimentatori	<p>Spagna:</p> <table border="0"> <tr> <td>H Son Espases, Mallorca</td> <td>Pablo Luna</td> <td>Ignacio Alaftuey</td> </tr> <tr> <td>H Puerta de Hierro, Madrid</td> <td>Ricardo Cubedo</td> <td>Jesús Romero</td> </tr> <tr> <td>H. U. de Canarias, San Cristobal de la Laguna</td> <td>Josefina Cruz</td> <td>M^a Carmen Dolado</td> </tr> <tr> <td>H Miguel Servet, Zaragoza</td> <td>Javier Martínez Trufero</td> <td>Jose M Ponce</td> </tr> <tr> <td>H Virgen del Rocio, Sevilla</td> <td>Javier Martín Broto</td> <td>Inmaculada Rincón</td> </tr> <tr> <td>H Vall d'Hebron, Barcelona</td> <td>Claudia Valverde</td> <td>Maria José Ortiz</td> </tr> <tr> <td>H U La Paz, Madrid</td> <td>Andrés Redondo</td> <td>Ramona Vergés</td> </tr> <tr> <td>H U. Gregorio Marañón, Madrid</td> <td>Rosa Álvarez</td> <td>Belén Belinchón</td> </tr> <tr> <td>H Sant Pau, Barcelona</td> <td>Antonio López Pousa</td> <td>Ana Álvarez</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Javier Serrano</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>J Manuel de Vega</td> </tr> </table> <p>Italia:</p> <table border="0"> <tr> <td>Istituto Nazionale dei Tumori, Milano</td> <td>Alessandro Gronchi</td> </tr> <tr> <td>Istituto Clinico Humanitas, Milano</td> <td>Armando Santoro</td> </tr> <tr> <td>Istituto di Candiolo-IRCC, Candiolo</td> <td>Giovanni Grignani</td> </tr> <tr> <td>Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna</td> <td>Stefano Ferrari</td> </tr> <tr> <td>Centro di Referimento Oncologico, Aviano</td> <td>Angela Buonadonna</td> </tr> </table> <p>Francia:</p> <table border="0"> <tr> <td>Université Claude Bernard, Lyon</td> <td>Jean-Yves Blay</td> </tr> <tr> <td>Institut Gustave Roussy, Villejuif Cedex</td> <td>Axel Le Cesne</td> </tr> <tr> <td>Institut Bergonié, Bordeaux</td> <td>Antoine Italiano</td> </tr> <tr> <td>Centre Oscar Lambret, Lille</td> <td>Nicolas Penel</td> </tr> </table>			H Son Espases, Mallorca	Pablo Luna	Ignacio Alaftuey	H Puerta de Hierro, Madrid	Ricardo Cubedo	Jesús Romero	H. U. de Canarias, San Cristobal de la Laguna	Josefina Cruz	M ^a Carmen Dolado	H Miguel Servet, Zaragoza	Javier Martínez Trufero	Jose M Ponce	H Virgen del Rocio, Sevilla	Javier Martín Broto	Inmaculada Rincón	H Vall d'Hebron, Barcelona	Claudia Valverde	Maria José Ortiz	H U La Paz, Madrid	Andrés Redondo	Ramona Vergés	H U. Gregorio Marañón, Madrid	Rosa Álvarez	Belén Belinchón	H Sant Pau, Barcelona	Antonio López Pousa	Ana Álvarez			Javier Serrano			J Manuel de Vega	Istituto Nazionale dei Tumori, Milano	Alessandro Gronchi	Istituto Clinico Humanitas, Milano	Armando Santoro	Istituto di Candiolo-IRCC, Candiolo	Giovanni Grignani	Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna	Stefano Ferrari	Centro di Referimento Oncologico, Aviano	Angela Buonadonna	Université Claude Bernard, Lyon	Jean-Yves Blay	Institut Gustave Roussy, Villejuif Cedex	Axel Le Cesne	Institut Bergonié, Bordeaux	Antoine Italiano	Centre Oscar Lambret, Lille	Nicolas Penel
H Son Espases, Mallorca	Pablo Luna	Ignacio Alaftuey																																																				
H Puerta de Hierro, Madrid	Ricardo Cubedo	Jesús Romero																																																				
H. U. de Canarias, San Cristobal de la Laguna	Josefina Cruz	M ^a Carmen Dolado																																																				
H Miguel Servet, Zaragoza	Javier Martínez Trufero	Jose M Ponce																																																				
H Virgen del Rocio, Sevilla	Javier Martín Broto	Inmaculada Rincón																																																				
H Vall d'Hebron, Barcelona	Claudia Valverde	Maria José Ortiz																																																				
H U La Paz, Madrid	Andrés Redondo	Ramona Vergés																																																				
H U. Gregorio Marañón, Madrid	Rosa Álvarez	Belén Belinchón																																																				
H Sant Pau, Barcelona	Antonio López Pousa	Ana Álvarez																																																				
		Javier Serrano																																																				
		J Manuel de Vega																																																				
Istituto Nazionale dei Tumori, Milano	Alessandro Gronchi																																																					
Istituto Clinico Humanitas, Milano	Armando Santoro																																																					
Istituto di Candiolo-IRCC, Candiolo	Giovanni Grignani																																																					
Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna	Stefano Ferrari																																																					
Centro di Referimento Oncologico, Aviano	Angela Buonadonna																																																					
Université Claude Bernard, Lyon	Jean-Yves Blay																																																					
Institut Gustave Roussy, Villejuif Cedex	Axel Le Cesne																																																					
Institut Bergonié, Bordeaux	Antoine Italiano																																																					
Centre Oscar Lambret, Lille	Nicolas Penel																																																					

	La Timone University Hospital , Marseille	Florence Duffaud
Reviewer	Ogni nazione ha un gruppo di revisione per <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia • Patologia • Chirurgia • Radiologia 	
Responsabili della ricerca Traslaazionale (sottostudio biologic)	Irene Felipe and Angelo P Dei Tos	
Tempistica	Attivazione dello studio: Settembre 2014 Durata: 30 mesi Data di chiusura prevista: Marzo 2017	
Fase	Fase I-II	
Obbiettivi Primari	<ul style="list-style-type: none"> ○ Definire il profilo di sicurezza per ogni coorte e livello di dose di trabectedina al fine di trovare la dose raccomandata per la fase II in modo specifico per ogni coorte. Tale dose, rappresenterà la massima dose tollerata in accordo al protocollo. <p>La tossicità sarà valuate sulla base degli eventi avversi (CTCAE v.4.03) per entrambe le coorti</p>	
Obbiettivi Secondari	<ul style="list-style-type: none"> ○ Risposta RECIS in entrambe le coorti della combinazione trabectedina più radioterapia. ○ Per la coorte A: risposta di efficacia, misurata da sopravvivenza libera da progressione (PFS), da sopravvivenza globale (OS) e biomarcatori potenzialmente predittivi/prognostici. ○ Per la coorte B: Efficacia misurata dalla sopravvivenza libera da recidiva (RFS) ○ Per la coorte B: Attività misurata da imaging funzionale, risposta patologica e biomarcatori potenzialmente predittivi/prognostici. ○ Risposta secondo criteri Choi per entrambe le coorti ○ Qualità della vita valutata in entrambe le coorti con il questionario QLQ-C-30-EORTC 	
Ipotesi dello studio	Trabectedina a dosi di $\geq 1.3\text{mg}/\text{m}^2$ e $\leq 1.5\text{mg}/\text{m}^2$ in associazione a radioterapia a 30-45Gy manifesta risposte sinergiche e riduzione del tumore	
Disegno dello studio	<p>Fase I</p> <p>Incremento della dose in coorti da 3 a 6 pazienti per livello di dose. 3 pazienti saranno trattati al livello di dose 1, se si manifesterà in 2 o più pazienti una tossicità dose limitante (DLT), il precedente livello di dose sarà definito come il livello di dose massima tollerabile (MTD) – a meno che solo 3 pazienti vengano trattati a quel livello, nel qual caso si tratta di “tentativo” di MTD.</p> <p>Se in nessuno dei 3 pazienti si osservano DLT, la dose viene aumentata di 1 livello a cui verranno trattati i 3 pazienti della coorte successiva, e il processo procede come sopra.</p> <p>Se esattamente 1 dei 3 pazienti trattati mostrerà una DLT, 3 ulteriori pazienti verranno trattati a quel livello di dose. Se nessuno di questi ulteriori 3 pazienti mostreranno DLT, il livello di dose sarà incrementato per la successiva coorte di 3 pazienti e il processo continuerà come sopra; in caso contrario il livello di dose precedente verrà definito come la MTD.</p> <p>Fase II</p> <p>In questa fase i pazienti riceveranno trabectedina alla dose raccomandata che deriva dalla fase I.</p> <p>Nella coorte A il trattamento proseguirà fino a progressione di malattia o tossicità non tollerabile mentre nella coorte B verranno somministrati 3 cicli.</p> <p>La coorte B verrà valutata dopo il trattamento chirurgico.</p>	

Popolazione in studio	<p><u>Coorte A:</u> Pazienti con diagnosi di sarcoma dei tessuti molli, con metastasi limitate a polmonari non resecabili o per i quali non è indicata una metastasectomia polmonare.</p> <p><u>Coorte B:</u> Pazienti con diagnosi di liposarcoma mixoide localmente avanzato resecabile.</p>
Numero totale di pazienti	<p>Numero di pazienti nella fase I:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Da 9 a 12 pazienti (in base al numero di pazienti che sviluppa una DLT) <p>Numero di pazienti nella fase II:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Coort A: 23 pazienti ○ Coort B: 49 pazienti
Criteri di Inclusione ed Esclusione Coorte A	<p>Criteri di Inclusione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Firma volontaria del consenso informato prima di ogni test o procedura condotto per lo studio e non facente parte della normale pratica clinica di routine della cura del paziente 2. Età compresa tra 18 e 70 anni 3. Diagnosi di sarcoma dei tessuti molli con metastasi limitate al polmone e non candidabili a metastesectomia o resezione chirurgica o per i quali la metastasectomia non risulti ontologicamente raccomandata. Verrà eseguita una revisione centralizzata della diagnosi e per tale motivo un campione tumorale dovrà essere disponibile per l'invio a tale revisione prima dell'arruolamento. 4. Progressione documentata di malattia nei 6 mesi precedenti l'ingresso in studio. 5. Paziente eleggibile per il trattamento di chemioterapia sistemica. Un massimo di 2 linee precedenti per la malattia avanzata/metastatica è ammesso, purché non sia inclusa la trabectedina. 6. I seguenti sottotipi istologici possono essere inclusi : <ul style="list-style-type: none"> - Sarcoma pleomorfo indifferenziato (precedentemente definito come istiocitoma fibroso maligno) - Leiomiosarcoma - Angiosarcoma/ emangioendotelioma epiteliale - Liposarcoma nelle sue varianti (ben differenziato , dedifferenziato , mixoide / a cellule rotonde, pleomorfo) - Sarcoma sinoviale - Fibrosarcoma e le sue varianti (fibrosarcoma epiteliale / sarcoma fibromixoide di basso grado) - Emangiopericitoma / tumore fibroso solitario - Sarcoma neurogenico (tumore maligno della guaina dei nervi periferici, MPNST) - Myxofibrosarcoma - Sarcoma epitelioide - Sarcoma non classificati (a cellule fusate/ epitelioide/ pleomorfo/ mixoide) 7. Malattia misurabile secondo i criteri RECIST V 1.1 8. Performance status ≤ 1 (ECOG). 9. Adeguata funzionalità respiratoria FEV1 >1L DLco >40%) 10. Adeguata funzionalità midollare (emoglobina > 10 g/dl, leucociti $\geq 3.000/mm^3$, neutrofili $\geq 1.500/mm^3$, piastrine $\geq 100.000/mm^3$). Pazienti con un valore di creatinina $\leq 1,6$ mg/dl, transaminasi ≤ 2.5 volte il LSN, bilirubina totale \leq LSN, CPK ≤ 2.5 volte il LSN, fosfatasi alcalina ≤ 2.5 volte il LSN, sono accettabili Se il valore di fosfatasi alcalina è > 2.5 volte il LSN, la frazione epatica di fosfatasi alcalina e/o la 5' nucleotidasi e/o le GGT debbono essere \leq LSN. 11. Uomini o donne in età fertile debbono usare un metodo contraccettivo efficace prima dell'ingresso, durante e fino a 6 mesi dopo la fine dello studio. Le donne in età fertile devono avere un test di gravidanza sulle urine, negativo prima dell'ingresso in studio. 12. Funzionalità cardiaca nella norma (LVEF $\geq 50\%$) valutata mediante ecocardiogramma o MUGA 13. Presenza di localizzazione di malattia polmonare che permetta il trattamento con radioterapia. Un radiologo-oncologo deve darne conferma. Tutti i noduli polmonari dovranno essere irradiati, in caso contrario il paziente non è eleggibile. 14. Prima dell'ingresso in studio dovrà essere eseguita l'analisi sierologica per

	<p>HBV e HCV. Se HbsAg risulta positiva si raccomanda di escludere che vi sia una fase replicativa (HbsAg⁺, DNA VHB⁺). Se questi risultano positivi non si raccomanda l'inclusione nello studio, rimanendo a discrezione degli investigatori il trattamento preventivo con lamivudina. Se un potenziale paziente è positivo per gli anticorpi anti-HCV, la presenza del virus dovrebbe essere esclusa con una PCR qualitativa, o il paziente non dovrà essere incluso nello studio (qualora non fosse possibile eseguire una PCR qualitativa il paziente non potrà entrare nello studio)</p> <p>15. Presenza di Catetere Venoso Centrale (CVC) per la somministrazione del trattamento di chemioterapia</p> <p>Criteri di Esclusione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Precedente trattamento con trabectedina o radioterapia a qualsiasi campo polmonare. 2. Performance status ≥ 2 (ECOG) 3. Metastasi in siti diversi da quello polmonare 4. Bilirubina plasmatica > LSM 5. Creatinina > 1,6 mg/dL 6. Storia di altra malattia neoplastica con l'eccezione del carcinoma basocellulare o carcinoma della cervicale in situ adeguatamente trattato 7. BPCO grave o altre gravi malattie polmonari 8. Malattie cardiovascolari significative (es. dispnea di grado NYHA >2) 9. Malattie sistemiche significative di grado 3 o superiore secondo V4.03 NCI - CTCAE, che limitano la disponibilità del paziente, o che, in base al giudizio del medico può contribuire in modo significativo alla tossicità del trattamento 10. Infezioni non controllate di origine batterica, micotica o virale 11. Test positivo (già noto) per infezione da HIV 12. Donne in gravidanza o in allattamento 13. Ogni situazione psicologica, familiare, sociale o geografica che limita la capacità del paziente di aderire alle richieste del protocollo 14. Pazienti che hanno partecipato a un altro studio clinico e/o avevano ricevuto qualsiasi altro prodotto sperimentale nei 30 giorni prima dell'inclusione 15. Istotipi diversi da quelli riportati nei criteri di inclusione
<p>Criteri di Inclusione ed Esclusione Coorte B</p>	<p>Criteri di Inclusione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Firma volontaria del consenso informato prima di ogni test o procedura condotto per lo studio e non facente parte della normale pratica clinica di routine della cura del paziente 2. Età compresa tra 18 e 70 anni 3. Diagnosi istopatologica di Liposarcoma mixoide profondo con dimensione superiore a 5 cm o, se superficiale, di dimensione superiore a 10 cm. Verrà eseguita una revisione centralizzata per confermare l'eleggibilità del paziente 4. Tumore degli arti o del tronco, resecabile senza evidenza di diffusione regionale o distale dopo una accurata stadiazione 5. Estensione di malattia che consenta un trattamento radioterapico. Un radiologo-oncologo deve darne conferma 6. Malattia misurabile secondo i criteri RECIST 1.1 7. Performance status 0-1 (ECOG). 8. Adeguata funzionalità midollare (emoglobina > 10 g/dl, leucociti $\geq 3.000/mm^3$, neutrofili $\geq 1.500/mm^3$, piastrine $\geq 100.000/mm^3$). Pazienti con un valore di creatinina $\leq 1,6$ mg/dl, transaminasi ≤ 2.5 volte il LSN, bilirubina totale \leq LSN, CPK ≤ 2.5 volte il LSN, fosfatasi alcalina ≤ 2.5 volte il LSN, sono accettabili Se il valore di fosfatasi alcalina è > 2.5 volte il LSN, la frazione epatica di fosfatasi alcalina e/o la 5' nucleotidasi e/o le GGT debbono essere \leq LSN. 9. Uomini o donne in età fertile debbono usare un metodo contraccettivo efficace prima dell'ingresso, durante e fino a 6 mesi dopo la fine dello studio. Le donne in età fertile devono avere un test di gravidanza sulle urine, negativo prima dell'ingresso in studio 10. Funzionalità cardiaca nella norma (LVEF $\geq 50\%$) valutata mediante ecocardiogramma o MUGA 11. Prima dell'ingresso in studio dovrà essere eseguita l'analisi sierologica per

	<p>HBV e HCV. Se HbsAg risulta positiva si raccomanda di escludere che vi sia una fase replicativa (HbsAg⁺, DNA VHB⁺). Se questi risultano positivi non si raccomanda l'inclusione nello studio, rimanendo a discrezione investigatori il trattamento preventivo con lamivudina. Se un potenziale paziente è positivo per gli anticorpi anti-HCV, la presenza del virus dovrebbe essere esclusa con una PCR qualitativa, o il paziente non dovrà essere incluso nello studio (qualora non fosse possibile eseguire una PCR qualitativa il paziente non potrà entrare nello studio)</p> <p>12. Il paziente può avere ricevuto una precedente linea di chemioterapia 13. Presenza di Catetere Venoso Centrale (CVC) per la somministrazione del trattamento di chemioterapia</p> <p>Criteri di Esclusione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tumore non resecabile (con chirurgia conservativa degli arti) 2. Più di una precedente linea di chemioterapia per la malattia localizzata compresa trabectedina 3. Radioterapia che coinvolge il letto tumorale 4. Performance status ≥ 2 (ECOG). 5. Presenza di metastasi o coinvolgimento linfonodale 6. Localizzazione in sedi diverse dagli arti o dal tronco (superficiale) 7. Bilirubina plasmatica > LSN. 8. Creatinina > 1.6 mg/dL. 9. Storia di altra malattia neoplastica con l'eccezione del carcinoma basocellulare o carcinoma della cervicale in situ adeguatamente trattato 10. Malattie cardiovascolari significative (es. dispnea di grado NYHA >2) 11. Malattie sistemiche significative di grado 3 o superiore secondo V4.03 NCI-CTCAE, che limitano la disponibilità del paziente, o che, in base al giudizio del medico può contribuire in modo significativo alla tossicità del trattamento 12. Infezioni non controllate di origine batterica, micotica o virale 13. Test positivo (già noto) per infezione da HIV 14. Donne in gravidanza o in allattamento 15. Ogni situazione psicologica, familiare, sociale o geografica che limita la capacità del paziente di aderire alle richieste del protocollo 16. Pazienti che hanno partecipato a un altro studio clinico e/o avevano ricevuto qualsiasi altro prodotto sperimentale nei 30 giorni prima dell'inclusione
Trattamento	<p>Fase I: Trabectedina a due livelli di dose: <ol style="list-style-type: none"> 1. 1.3 mg/m² in infusione e.v in 24h 2. 1.5 mg/m² in infusione e.v in 24h E' fissata una top-dose di 2.6mg di trabectedina per ciclo. Somministrazione di trabectedina in pompa in infusione endovenosa in 24 ore in cicli di 3 settimane Premedicazione: <ul style="list-style-type: none"> o 4 mg di desametasone orale 24 e 12 ore prima della somministrazione di chemioterapia o 20 mg di desametasone e.v. 30 minuti prima dell'inizio dell'infusione. o Ondansetron (o analogo) dovrà essere somministrato prima di trabectedina Radioterapia per coorte A: 30Gy in 10 frazioni (3Gy/frazione) Radioterapia per coorte B: 45Gy in 25 frazioni (1.8Gy/frazione) La localizzazione ed il volume dovranno essere valutati dal radiologo locale.</p> <p>Fase II: Trabectedina al livello di dose stabilito dalla fase I dello studio, pompa in infusione endovenosa in 24 ore in cicli di 3 settimane. Premedicazione: <ul style="list-style-type: none"> o 4 mg di desametasone orale 24 e 12 ore prima della somministrazione di chemioterapia o 20 mg di desametasone e.v. 30 minuti prima dell'inizio dell'infusione. o Ondansetron (o analogo) dovrà essere somministrato prima di trabectedina Radioterapia per coorte A: 30Gy in 10 frazioni (3Gy/frazione) Radioterapia per coorte B: 45Gy in 25 frazioni (1.8Gy/frazione) La localizzazione ed il volume dovranno essere valutati dal radiologo locale.</p>

Ricerca Traslazionale	Un sottostudio, opzionale, è associato allo studio principale per analizzare nei campioni tumorali ed ematici dei soggetti arruolati <ul style="list-style-type: none">• Epressione delle proteine FASr, CUL4A, p53, NFAT, p21, HMGA1, E2F1• RNA expression di questi geni• Farmacodinamica della coorte B• Determinazione nei campioni ematici di HMGA1 e E2F1 (pre and post trattamento)
Fine Trattamento	La visita di fine trattamento sarà effettuata 30 giorni (+/- 7) dall'ultima dose di trabectedina ricevuta per la coorte A e 3 settimane dopo la chirurgia (+/-7 giorni) per la coorte B

1.1 FLOW CHART FASE I COORTE A

	Basale	Ciclo 1 giorno 1	Cicli 1 e 2 giorni 7 & 14	Ciclo 3 giorno 14	Ogni ciclo giorno 1 (3 sett.)	Fine della radioterapia	Ogni 6 sett.	Ogni 3 cicli (C3,6...)	Fine trattamento	Follow up (ogni 3 mesi)
Finestra (giorni)	(-28 a 0)				+/-3 gg		+/-7 gg		+/-7 gg	+/-7gg
Consenso Informato	X									
Esame Fisico	X	X			X				X	
Anamensi	X									
FEV1	X									
DLco	X									
ECOG Status	X	X			X				X	
Farmaci Concomitanti	x	x			x				x	
Valutazione degli AE's¹		X			X				X	
Ematologia²	X	X	X		X				X	
Biochimica³	X	X	X ⁴		X				X	
Coagulazione	X									
Altezza	X									
Peso	X	X			X				x	
Segni Vitali⁵	x	X			X				X	
HBV/HCV sierologia	X									
Test di gravidanza su urine	X									
ECG	X									
Ecocardiogramma/ Muga	X					X ⁶				
TAC	X						X		X ⁷	
Questionario QoL	X							X		
Catetere Venoso Centrale	X ⁸									
Campione tumorale	X ⁹									
Prelievo¹⁰	X			X						
Trabectedin		X			X					
Radioterapia		X ¹¹								
Follow up¹³										X ¹²

Elenco delle attività per la fase I coorte A

- 1: Tutti gli eventi avversi debbono essere registrati fino a 30 giorni dopo l'ultima dose di trattamento.
- 2: Ematologia: deve essere ripetuta al giorno 1 se non fatta nei 7 giorni precedenti l'inizio del trattamento. L'Ematologia consiste di: emoglobina, leucociti, linfociti, piastrine e ACN
- 3: Biochimica: deve essere ripetuta al giorno 1 se non fatta nei 7 giorni precedenti l'inizio del trattamento. La Biochimica consiste di: ALT, AST, Bilirubina, Creatinina, CPK (Creatinine Phosphokinase), 5' Nucleotidasi, GGT (Gamma glutamil transpeptidasi), Fosfatasi Alcalina (AP), Glucosio, Albumina, Proteine totali, LDH, Urea, Sodio, Potassio e Calcio.
- 4: Biochimica al ciclo 1 e 2 ai giorni 7 e 14 valuterà solo: ASAT, ALAT, GGT, CPK, AP and bilirubina.
- 5: I segni vitali includono: Pressione Sanguigna, pulsazioni e temperatura
- 6: Ecocardiogramma/muga deve essere eseguito entro 2 settimane dall'ultimo giorno di radioterapia
- 7: Rivalutazione tumorale: la rivalutazione deve essere effettuata se il trattamento viene interrotto per motivi diversi dalla progressione radiologica, o se l'ultima rivalutazione radiologica è stata eseguita oltre un mese prima.
- 8: I pazienti debbono avere un Catetere Venoso Centrale prima del trattamento.
- 9: Il campione tumorale di archivio più recente (per i dettagli dell'invio fare riferimento all'appendice 12.2 del protocollo)
- 10: Per i dettagli sulla raccolta, conservazione, preparazione ed invio fare riferimento all'appendice 12.2 del protocollo.
- 11: Il trattamento di radioterapia sarà iniziato entro 1 ora dal termine della somministrazione di trabectedina (siccome la somministrazione di trabectedina è in 24 hr, la radioterapia sarà a giorno 2) giornalmente per 10 giorni
- 12: Il follow-up sarà completato e raccolto fino al decesso del paziente.

1.2 FLOW CHART FASE I COORTE B

	Basale	Ciclo 1 giorno1	Cicli 1 e 2 giorni 7 & 14	Ciclo 2 giorno 1	Ciclo 3 giorno 1	Sett. 10	Chirurgia*	Fine trattamento**	Follow up
Finestra (giorni)	(-28 a 0)			+/-3 gg	+/-3 gg	+/-3 gg		+/-7 gg	+/-7 gg
Consenso Informato	X								
Esame Fisico	X	X		X	X	X		X	
Anamensi	X								
ECOG Status	X	X		X	X	X		X	
Farmaci Concomitanti	x	x		x	x				
Valutazione degli AE's¹		X		X	X	X		X	
Ematologia²	X	X	X	X	X	X		X	
Biochimica³	X	X	X ⁴	X	X	X		X	
Coagulazione	X								
Altezza	X								
Peso	X	X		X	X				
Segni Vitali⁵	x	X		X	X	X			
HBV/HCV sierologia	X								
Test di gravidanza su urine	X								
ECG	X								
Ecocardiogramma/ Muga	X				X ⁶				
RMN e TAC	X					X ⁷			X ⁸
Questionario QoL	X					X		X	
Catetere Venoso Centrale	X ⁹								
Campione tumorale	X ¹⁰						X		
Prelievo¹⁰	X					X			
Trabectedin		X		X	X				
Radioterapia		X ¹²							
Follow up¹³									X ¹³

Elenco delle attività per la fase I coorte B

* Surgery will be performed if physician decides to do so, according to standard practices.

** End of treatment is performed 3 weeks after surgery.

- 1:** Tutti gli eventi avversi debbono essere registrati fino a 30 giorni dopo l'ultima dose di trattamento.
- 2:** Ematologia: deve essere ripetuta al giorno 1 se non fatta nei 7 giorni precedenti l'inizio del trattamento. L'Ematologia consiste di: emoglobina, leucociti, linfociti, piastrine e ACN
- 3:** Biochimica: deve essere ripetuta al giorno 1 se non fatta nei 7 giorni precedenti l'inizio del trattamento. La Biochimica consiste di: ALT, AST, Bilirubina, Creatinina, CPK (Creatinine Phosphokinase), 5' Nucleotidasi, GGT (Gamma glutamil transpeptidasi), Fosfatasi Alcalina (AP), Glucosio, Albumina, Proteine totali, LDH, Urea, Sodio, Potassio e Calcio.
- 4:** Biochimica al ciclo 1 e 2 ai giorni 7 e 14 valuterà solo: ASAT, ALAT, GGT, CPK, AP and bilirubina.
- 5:** I segni vitali includono: Pressione Sanguigna, pulsazioni e temperatura
- 6:** Ecocardiogramma/muga deve essere eseguito entro 2 settimane dall'ultimo giorno di radioterapia
- 7:** Rivalutazione tumorale: dovrà essere effettuata dopo l'ultimo ciclo e prima della chirurgia.
- 8:** Rivalutazione tumorale nel corso del follow-up: dovrà essere RMN ogni 4 mesi durante il 1° anno, ogni 6 mesi dal 2° al 3° anno: TAC torace-addome dovrà essere eseguita ogni 4 mesi per i primi 3 anni.
- 9:** I pazienti debbono avere un Catetere Venoso Centrale prima del trattamento.
- 10:** Il campione tumorale di archivio più recente (per i dettagli dell'invio fare riferimento all'appendice 12.2 del protocollo)
- 11:** Per i dettagli sulla raccolta, conservazione, preparazione ed invio fare riferimento all'appendice 12.2 del protocollo.
- 12:** Il trattamento di radioterapia sarà iniziato entro 1 ora dal termine della somministrazione di trabectedina (siccome la somministrazione di trabectedina è in 24 hr, la radioterapia sarà a giorno 2) giornalmente per 25 giorni
- 13:** Il follow-up sarà completato e raccolto ogni 3 fino a ricaduta

1.3 FLOW CHART FASE II COORTE A

	Basale	Ciclo 1 giorno1	Ogni ciclo giorno 1 (3 sett.)	Fine della radioterapia	Ogni 6 sett.	Ogni 3 cicli (C3,6...)	Ciclo 3 giorno 14	Fine trattamento	Follow up (ogni 3 mesi)
Finestra (giorni)	(-28 a 0)		+/-3 gg		+/-7 gg			+/-7 gg	+/-7 gg
Consenso Informato	X								
Esame Fisico	X	X	X					X	
Anamensi									
FEV1	X								
DLco	X								
ECOG Status	X	X	X					X	
Farmaci Concomitanti	X	X	X					X	
Valutazione degli AE's¹		X	X					X	
Ematologia²	X	X	X					X	
Biochimica³	X	X	X					X	
Coagulazione	X								
Altezza	X								
Peso	X	X	X					x	
Segni Vitali⁴	X	X	X					X	
HBV/HCV sierologia	X								
Test di gravidanza su urine	X								
ECG	X								
Ecocardiogramma/ Muga	X			X ⁵					
TAC	X				X			X ⁶	
Questionario QoL	X					X			
Catetere Venoso Centrale	X ⁷								
Campione tumorale	X ⁸								
Prelievo¹⁰	X						X		
Trabectedin		X	X						
Radioterapia		X ¹⁰							
Follow up¹³									X ¹¹

Table 3: Schedule assessment for phase II cohort A

- 1: Tutti gli eventi avversi debbono essere registrati fino a 30 giorni dopo l'ultima dose di trattamento.
- 2: Ematologia: deve essere ripetuta al giorno 1 se non fatta nei 7 giorni precedenti l'inizio del trattamento.
L'Ematologia consiste di: emoglobina, leucociti, linfociti, piastrine e ACN
- 3: Biochimica: deve essere ripetuta al giorno 1 se non fatta nei 7 giorni precedenti l'inizio del trattamento.
La Biochimica consiste di: ALT, AST, Bilirubina, Creatinina, CPK (Creatinine Phosphokinase), 5' Nucleotidasi, GGT (Gamma glutamil transpeptidasi), Fosfatasi Alcalina (AP), Glucosio, Albumina, Proteine totali, LDH, Urea, Sodio, Potassio e Calcio.
- 4: I segni vitali includono: Pressione Sanguigna, pulsazioni e temperatura
- 5: Ecocardiogramma/muga deve essere eseguito entro 2 settimane dall'ultimo giorno di radioterapia
- 6: Rivalutazione tumorale: la rivalutazione deve essere effettuata se il trattamento viene interrotto per motivi diversi dalla progressione radiologica, o se l'ultima rivalutazione radiologica è stata eseguita oltre un mese prima.
- 7: I pazienti debbono avere un Catetere Venoso Centrale prima del trattamento.
- 8: Il campione tumorale di archivio più recente (per i dettagli dell'invio fare riferimento all'appendice 12.2 del protocollo)
- 9: Per i dettagli sulla raccolta, conservazione, preparazione ed invio fare riferimento all'appendice 12.2 del protocollo.
- 10: Il trattamento di radioterapia sarà iniziato entro 1 ora dal termine della somministrazione di trabectedina (siccome la somministrazione di trabectedina è in 24 hr, la radioterapia sarà a giorno 2) giornalmente per 10 giorni
- 11: Il follow-up sarà completato e raccolto fino al decesso del paziente.

1.4 FLOW CHART FASE II COORTE B

	Basale	Ciclo 1 giorno1	Ciclo 2 giorno 1	Ciclo 3 giorno 1	Sett. 10	Chirurgia*	Fine trattamento**	Follow up
Finestra (giorni)	(-28 a 0)		+/-3 gg	+/-3 gg	+/-3 gg		+/-7 gg	+/-7 gg
Consenso Informato	X							
Esame Fisico	X	X	X	X	X		X	
Anamensi	X							
ECOG Status	X	X	X	X	X		X	
Farmaci Concomitanti	x	x	x	x				
Valutazione degli AE's¹		X	X	X	X		X	
Ematologia²	X	X	X	X	X		X	
Biochimica³	X	X	X	X	X		X	
Coagulazione	X							
Altezza	X							
Peso	X	X	X	X				
Segni Vitali⁴	X	X	X	X	X			
HBV/HCV sierologia	X							
Test di gravidanza su urine	X							
ECG	X							
Ecocardiogramma/ Muga	X			X ⁵				
TAC	X				X ⁶			X ⁷
Questionario QoL	X				X		X	
Catetere Venoso Centrale	X ⁸							
Campione tumorale	X ⁹					X		
Prelievo¹⁰	X				X			
Trabectedin		X	X	X				
Radioterapia		X ¹¹						
Follow up¹²								X ¹²

Table4:Schedule assessment for phase II cohort B

* Surgery will be performed if physician decides to do so, according to standard practices.

** End of treatment is performed 3 weeks after surgery.

1: : Tutti gli eventi avversi debbono essere registrati fino a 30 giorni dopo l'ultima dose di trattamento.

2: Ematologia: deve essere ripetuta al giorno 1 se non fatta nei 7 giorni precedenti l'inizio del trattamento. L'Ematologia consiste di: emoglobina, leucociti, linfociti, piastrine e ACN

3: Biochimica: deve essere ripetuta al giorno 1 se non fatta nei 7 giorni precedenti l'inizio del trattamento.

La Biochimica consiste di: ALT, AST, Bilirubina, Creatinina, CPK (Creatinine Phosphokinase), 5' Nucleotidasi, GGT (Gamma glutamil transpeptidasi), Fosfatasi Alcalina (AP), Glucosio, Albumina, Proteine totali, LDH, Urea, Sodio, Potassio e Calcio.

4: I segni vitali includono: Pressione Sanguigna, pulsazioni e temperatura.

5: Echo or Muga is done after radiotherapy treatment

6: Rivalutazione tumorale: dovrà essere effettuata dopo l'ultimo ciclo e prima della chirurgia.

7: Rivalutazione tumorale nel corso del follow-up: dovrà essere RMN ogni 4 mesi durante il 1° anno, ogni 6 mesi dal 2° al 3° anno: TAC torace-addome dovrà essere eseguita ogni 4 mesi per i primi 3 anni.

8: I pazienti debbono avere un Catetere Venoso Centrale prima del trattamento.

9: Il campione tumorale di archivio più recente (per i dettagli dell'invio fare riferimento all'appendice 12.2 del protocollo)

10: Per i dettagli sulla raccolta, conservazione, preparazione ed invio fare riferimento all'appendice 12.2 del protocollo.

11: Il trattamento di radioterapia sarà iniziato entro 1 ora dal termine della somministrazione di trabectedina (siccome la somministrazione di trabectedina è in 24 hr, la radioterapia sarà a giorno 2) giornalmente per 25 giorni.

12: Il follow-up sarà completato e raccolto ogni 3 fino a ricaduta

TRASTS:-Phase I-II trial exploring the combination of trabectedin plus radiotherapy in soft tissue sarcoma patients.