



## **STUDIO CLINICO OSSERVAZIONALE PER IL TRATTAMENTO DEL SARCOMA DI EWING SCHELETRICO ALLA DIAGNOSI (STUDIO EWoss)**

<b>Titolo:</b>	Studio clinico osservazionale per il trattamento del sarcoma di Ewing scheletrico alla diagnosi (Studio EWoss)
<b>Codice dello studio:</b>	ISG-EWoss
<b>NCT number:</b>	NCT04845893
<b>Sponsor:</b>	I.S.G. Italian Sarcoma Group
<b>Telefono dello Sponsor:</b>	Tel +39/051/014.59.78
<b>Versione e data del protocollo:</b>	Versione 1.0 del 23 Marzo 2021
<b>Tipologia:</b>	<b>No Profit</b> ( <i>in accordo al DM 17/12/2004</i> )
<b>Metodologia</b>	Osservazionale prospettico
<b>Coordinatore Clinico Globale dello Studio</b>	Dott. Roberto Luksch S.C. Pediatria oncologica Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Via Venezian, 1 20133 Milano Tel. 02-23903669 e-mail: roberto.luksch@istitutotumori.mi.it
<b>Project Manager</b>	Emanuela Marchesi I.S.G: Italian Sarcoma Group Clinical Trial Unit
<b>Supporto economico</b>	Nessuno

**INDICE**

Razionale dello Studio	pag.3
Obiettivi dello Studio	pag.4
Disegno dello Studio	pag.5
Popolazione	pag.6
Criteri di inclusione	pag.6
Criteri di esclusione	pag.6
Statistica	pag.6
Procedura di arruolamento	pag.7
Raccolta dati	pag.7
Principi etici	pag.8
Consenso informato	pag.8
Supporto finanziario	pag.8
Bibliografia	pag.9

## ***Razionale dello Studio***

Il sarcoma di Ewing è una rara forma di tumore maligno che può interessare il tessuto osseo, e in casi più rari le parti molli. Nell'ambito dei tumori maligni ossei è secondo come frequenza solo all'osteosarcoma, e la sua incidenza è di circa 3.4 casi/anno per milione di abitanti.

Si manifesta principalmente negli adolescenti e giovani adulti (età mediana alla diagnosi: 16 anni) ma raramente può colpire anche bambini in età scolare o pre-scolare e persone adulte. Il sarcoma di Ewing colpisce nella maggioranza dei casi la diafisi delle ossa lunghe e le ossa piatte che costituiscono il bacino. In circa un quarto dei casi già all'esordio si presenta con metastasi, e in questo caso le sedi più colpite sono polmoni e scheletro.

I cardini del trattamento sono la chemioterapia, la chirurgia e la radioterapia. La chemioterapia, effettuata con una combinazione di diversi antitumorali, viene somministrata come trattamento primario (chemioterapia "di induzione") prima dell'intervento chirurgico. L'intervento chirurgico deve essere effettuato in tutti i casi in cui è possibile ottenere una asportazione a margini liberi e con deficit funzionali accettabili. Quando tuttavia dopo l'intervento chirurgico la analisi del pezzo operatorio evidenzia resezione marginale o intralesionale, si ricorre alla radioterapia post-operatoria, in modo da ridurre il più possibile il rischio di recidiva locale.

Nei casi in cui in base alla valutazione multidisciplinare la asportazione completa non è perseguibile se non con intervento demolitivo (come una amputazione), si ricorre all'uso della radioterapia esclusiva, oppure in casi selezionati si ricorre alla radioterapia preoperatoria in modo da agevolare il compito del chirurgo per fare poi un intervento di asportazione con intento non demolitivo.

Successivamente al trattamento locale, è prevista una fase di chemioterapia di mantenimento, la cui intensità è modulata in base alla risposta alla terapia di induzione.

I trattamenti vengono effettuati con programmi differenziati per pazienti con malattia localizzata o malattia metastatica e derivano dai trials clinici effettuati negli ultimi 30 anni. I risultati terapeutici con i più moderni trattamenti hanno

permesso un significativo miglioramento della probabilità di guarigione nelle forme localizzate, che oggi raggiungono il 75% dei casi. Al contrario, nei pazienti con metastasi sincrone, un controllo definitivo della malattia è presente purtroppo solo in una percentuale variabile tra il 10% e il 40% dei casi, in relazione alla estensione delle localizzazioni della neoplasia. Complessivamente, i piani di cura dedicati ai Pazienti affetti da sarcoma di Ewing sono particolarmente intensi e di durata tra 9 e 12 mesi in totale.

Questi risultati sono frutto di trials prospettici nazionali ed internazionali che proprio per la rarità della patologia hanno richiesto molti anni per la loro esecuzione, ed è significativo sapere che gli studi randomizzati sono stati in numero limitatissimo essendo la quasi totalità degli studi rappresentata da studi di fase II non controllati. I trials vengono effettuati presso Centri specializzati nella cura dei sarcomi, dove sono presenti équipes multidisciplinari comprendenti Oncologi, Oncologi Pediatri, Chirurghi Ortopedici Oncologi, Radioterapisti, Fisiatri, Radiologi e Anatomo-Patologi dedicati. Queste équipes in Italia sono presenti presso diversi Centri aderenti ad Italian Sarcoma Group (ISG) e alla Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP), dove sono curati la maggioranza dei Pazienti con sarcoma di Ewing. Grazie al network di Centri specializzati nella cura dei sarcomi appartenenti a queste due società scientifiche, vengono arruolati negli studi clinici di I linea oltre il 70% dei Pazienti con sarcoma di Ewing.

Il miglioramento delle cure richiede l'ampliamento delle conoscenze sul comportamento biologico di questo tumore e l'acquisizione del maggior numero di informazioni possibili derivanti dalla esperienza clinica. Per questo motivo, in attesa della definizione di un nuovo trial prospettico randomizzato, che richiederà tempo (indicativamente due anni) per essere reso operativo, si ritiene utile da un punto di vista scientifico raccogliere prospetticamente i dati relativi ai nuovi casi di sarcoma di Ewing dell'osso.

### ***Obiettivi dello Studio***

#### Obiettivo primario

- Valutare nei Pazienti con sarcoma di Ewing osseo l'impatto sulla sopravvivenza libera da eventi del trattamento ricevuto dai Pazienti

trattati in accordo alla pratica clinica presso i Centri di riferimento per i sarcomi ossei della rete AIEOP ed ISG.

Obiettivi secondari

- Effettuare analisi di sopravvivenza globale (Overall Survival, OS)
- Valutare l'impatto della tossicità dei trattamenti sulle dosi cumulative e timing di somministrazione rispetto all'atteso, con particolare attenzione ai Pazienti nella fasce di età alla diagnosi > a 21 anni
- Effettuare sotto-gruppi di analisi di outcome sulla base delle caratteristiche di presentazione della malattia all'esordio.
- Descrivere con analisi separata le caratteristiche di presentazione di malattia all'esordio, la terapia ricevuta e l'outcome della coorte dei Pazienti con Ewing-like sarcoma

I risultati attesi da questo Studio potranno essere utilizzati per implementare le informazioni già a disposizione in letteratura, contribuendo a dare maggiore forza alla scelta delle strategie evidence-based costruite su dati relativi alle casistiche nazionali ed internazionali, la cui numerosità è limitata in ragione della rarità della patologia.

### ***Disegno dello Studio***

Studio osservazionale, prospettico, multicentrico.

In quanto studio osservazionale, non si intende testare alcuna ipotesi formale relativamente all'efficacia delle terapie.

Lo studio prevede una registrazione prospettica dei casi ed avrà inizio con il reclutamento del primo Paziente.

Gli endpoints saranno caratteristiche demografiche all'esordio, trattamento sistemico effettuato, trattamento "locale" (chirurgia e/o radioterapia) effettuato; risposta alle terapie effettuate; event-free survival e overall survival a 3 anni e a 5 anni dal momento della inclusione in studio.

Data la finalità osservazionale, non esistono dimensioni prefissate del campione, ma viene solo determinato il periodo di osservazione, anche se possiamo prevedere l'inclusione di circa 50 Pazienti/anno.

La durata dello reclutamento sarà di 2 anni almeno e i Pazienti saranno seguiti per il follow-up per ulteriori 5 anni.

Qualora vi fosse la attivazione di un nuovo trial prospettico interventistico nella popolazione in oggetto, lo Studio verrà chiuso, per permettere ai futuri Pazienti di accedere al trattamento previsto dal trial.

Il periodo di osservazione minimo per i Pazienti inclusi nello Studio sarà di 5 anni dal momento della diagnosi.

## ***Popolazione***

### ***Criteri di inclusione***

1. Diagnosi di sarcoma di Ewing dell'osso all'esordio, confermata con esame istologico e molecolare presso Centri di riferimento per i sarcomi AIEOP ed ISG che partecipano allo studio
2. Diagnosi di sarcoma Ewing-like (sarcoma a cellule rotonde con fusione del gene EWSR1 con altri non della famiglia ETS, sarcoma con riarrangiamento di CIC o sarcoma con riarrangiamento di BCOR) per Pazienti non inseriti in altri studi nazionali o internazionali
3. Diagnosi di sarcoma di Ewing extraosseo per Pazienti non inseriti in altri studi nazionali o internazionali
4. Età alla diagnosi < 50 anni
5. Valutazione della estensione di malattia all'esordio in accordo con le linee Guida ESMO
6. Pazienti o genitori/tutori dei minori, che hanno dato il loro consenso informato scritto alla partecipazione allo studio

### ***Criteri di Esclusione***

1. Presenza di fattori di comorbidità tali da compromettere la applicazione del piano di trattamento o la valutazione degli esiti, inclusi ma non limitati a patologie d'organo che controindicano l'utilizzo dei chemioterapici e condizioni psicologiche o sociali che non facciano prevedere una adeguata compliance al trattamento o ad un adeguato follow-up

## ***Statistica***

Lo studio utilizzerà una statistica descrittiva per riassumere le caratteristiche di tutti i pazienti. Quando appropriato, i dati verranno anche visualizzati graficamente. Le variabili qualitative verranno confrontate utilizzando il  $\chi^2$  e il test esatto di Fisher dove indicato.

Le differenze di proporzioni verranno calcolate assumendo una distribuzione normale. Un valore  $p \leq 0,05$  sarà considerato statisticamente significativo.

Tutti gli endpoint di sopravvivenza saranno calcolati secondo il metodo Kaplan-Meier e confrontati mediante il log-rank test a due code, se indicato (sia stratificato che non stratificato). Le stime dell'hazard ratio (HR) per ciascun fattore verranno calcolate con la regressione di Cox. Le variabili qualitative verranno confrontate utilizzando i test esatti  $\chi^2$  e di Fisher e/o le stime dell'odds ratio (OR) di Mantel-Haenszel. Per le analisi multivariate verrà utilizzato il modello dei rischi proporzionali di Cox. Quando appropriato, i test saranno bilaterali e i risultati verranno riportati con intervalli di confidenza del 95% (IC 95%) o intervalli interquartili (IQR).

### ***Procedura di arruolamento***

I pazienti candidabili allo studio, verranno arruolati dopo che avranno fornito un consenso informato scritto. Nessuna raccolta dati e procedura/analisi verrà effettuata prima della firma del consenso.

### ***Raccolta dati***

I dati clinici necessari alla ricerca verranno estratti dalla cartella clinica del paziente e dai suoi documenti sorgente. Nessun dato ulteriore verrà richiesto al paziente.

Un'apposita scheda raccolta dati verrà utilizzata per raccogliere le informazioni cliniche e i risultati della analisi previste dallo studio. Obiettivo dello studio è raccogliere prospetticamente nei prossimi due anni (e fino ad apertura di un nuovo trial prospettico internazionale ancora in fase di definizione) i dati relativi a caratteristiche demografiche, caratteristiche del tumore, tipo di trattamento, esito delle cure ed eventuale tossicità dei trattamenti in Pazienti con sarcoma di Ewing dell'osso all'esordio che vengono curati nei nostri Centri di riferimento per i sarcomi ossei della rete AIEOP ed ISG.

Per ogni paziente inserito in studio verrà compilata la scheda raccolta dati (Case Report Form CRF), dove verranno raccolte le informazioni demografiche, le caratteristiche del tumore, il tipo di trattamento ricevuto e la eventuale tossicità e l'outcome clinico.

***Principi Etici***

Il protocollo di ricerca e i relativi documenti saranno inviati prima di iniziare lo studio alle autorità competenti e al Comitato Etico per la sua approvazione.

Lo sperimentatore responsabile assicurerà che lo studio venga condotto in accordo alla Dichiarazione Helsinki nella sua versione più aggiornata (Fortaleza, Ottobre 2013), nonché con tutta la normativa nazionale ed internazionale applicabile alla ricerca clinica.

Il protocollo è stato scritto e lo studio sarà condotto secondo i principi delle ICH-GCP (rif: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf>).

***Consenso Informato***

Tutti i pazienti (o i genitori/tutore legale nel caso di minori) saranno informati, dallo sperimentatore, degli obiettivi dello studio, dei possibili rischi e benefici che deriveranno dalla partecipazione allo studio.

Lo sperimentatore deve informare chiaramente che il paziente (o il genitore/tutore legale del minore) è libero di rifiutare la partecipazione allo studio e che può ritirare il consenso in qualsiasi momento e per qualsiasi ragione.

I pazienti saranno inoltre informati sulla riservatezza dei loro dati personali; i dati dei pazienti arruolati nello studio potranno essere rivisti, ai fini dello studio, oltre che dallo sperimentatore, anche da altri individui autorizzati e comunque sempre in accordo alle norme vigenti di protezione dei dati personali e sensibili.

La procedura di ottenimento del consenso informato deve essere conforme alle linee guida ICH-GCP. Ciò significa che "il modulo di consenso informato scritto deve essere firmato e datato personalmente dal paziente o dal rappresentante legale del paziente".

Lo sperimentatore sottolineerà che la partecipazione è volontaria e che al paziente è consentito ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento senza che questo pregiudichi le sue cure.

***Supporto finanziario***

Lo studio è condotto da I.S.G. Italian Sarcoma Group, senza alcun supporto finanziario



**Bibliografia**

Riggi N, Suvà M, Stamenkovic I. Ewing's sarcoma. *N Engl J Med* 2021; 384:154-164.

Casali PG, Bielack S, Abecassis N, et al. ESMO Guidelines Committee, PaedCan and ERN EURACAN. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv79-iv95.

Gaspar N, Hawkins D.S, Dirksen U, et al, Ewing sarcoma: current management and future approaches through collaboration, *J. Clin. Oncol.* 2015; 33(27)3036-3046.

Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 4148-54.

Ferrari S, Sundby Hall K, Luksch R, et al. Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. *Ann Oncol.* 2011 May;22(5):1221-1227.

Luksch R, Tienghi A, Hall KS, et al. Primary metastatic Ewing's family tumors: Results of the Italian Sarcoma Group and Scandinavian Sarcoma Group ISG/SSG IV study including myeloablative chemotherapy and total-lung irradiation. *Ann Oncol.* 2012; 23:2970-2976.

Dirksen U, Brennan B, Le Deley MC, et al. Euro-E.W.I.N.G. 99 and Ewing 2008 Investigators. High-Dose Chemotherapy Compared With Standard Chemotherapy and Lung Radiation in Ewing Sarcoma With Pulmonary Metastases: Results of the European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008. *J Clin Oncol.* 2019 Dec 1;37(34):3192-3202.

Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3284-91.

Brennan B, Laura Kirton L, Perrine Marec-Berard P, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in Ewing sarcoma (ES): Overall and subgroup results of the Euro Ewing 2012 randomized trial (EE2012). *Proceedings of ASCO 2020 Virtual Meeting*, Abs #11500

Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, et al. Euro-E.W.I.N.G.99 and EWING-2008 Investigators. High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol*. 2018 Sep 6;36(31):JCO2018782516.