



STUDIO CLINICO OSSERVAZIONALE PER IL TRATTAMENTO DEL SARCOMA DI EWING SCHELETRICO ALLA DIAGNOSI (STUDIO EWOss)

| | |
|--|---|
| Titolo: | Studio clinico osservazionale per il trattamento del sarcoma di Ewing scheletrico alla diagnosi (Studio EWOss) |
| Codice dello studio: | ISG-EWOss |
| NCT number: | |
| Sponsor: | I.S.G. Italian Sarcoma Group |
| Telefono dello Sponsor: | Tel +39/051/014.59.78 |
| Versione e data del protocollo: | Versione 1.0 del 23 Marzo 2021 |
| Tipologia: | No Profit (<i>in accordo al DM 17/12/2004</i>) |
| Metodologia | Osservazionale prospettico |
| Coordinatore Clinico Globale dello Studio | 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 |

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 χ^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 χ^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).