

SINOSSI DEL PROTOCOLLO DI STUDIO

Titolo della domanda	Studio di fase III randomizzato, aperto, multicentrico, comparativo per valutare il ruolo della radioterapia mediastinica dopo regimi di chemioterapia contenente Rituximab in pazienti con una nuova diagnosi di Linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino.
Numero del protocollo	IELSG-37
Richiedente	Dott. Maurizio Martelli Istituto Ematologia – Dipartimento di biotecnologie cellulari ed ematologia Università "La Sapienza" via Benevento, 6 00161 Roma
Data e versione del protocollo	24 ottobre 2011 – Versione 1.0

1. Contesto dello studio

Lo studio è rivolto a una popolazione di pazienti con una nuova diagnosi di linfoma non-Hodgkin a grandi cellule B primitivo del mediastino (PMLBCL). Si tratta di uno studio di fase III, randomizzato, aperto, multicentrico, comparativo tra radioterapia e attenta osservazione.

Lo studio sarà condotto in diversi centri localizzati nel mondo. In Italia è prevista la partecipazione di circa 150 pazienti. L'arruolamento totale sarà di circa 700 pazienti al fine di randomizzare al termine della chemioimmunoterapia un numero di almeno 376 pazienti necessario per trarre conclusioni scientificamente valide in merito all'utilità della radioterapia. L'inizio dell'arruolamento è previsto per il primo trimestre di 2012. La durata complessiva dell'arruolamento è di circa 3 anni ed il termine dello stesso è previsto per il secondo trimestre del 2015. Lo studio prevede 2 anni di follow up al termine dell'arruolamento.

2. Ipotesi

Il PMLBCL è una malattia guaribile quando adeguatamente trattata. Negli ultimi anni è stato possibile riconoscere il ruolo cruciale della scelta terapeutica iniziale nell'ottenere la guarigione: infatti, i casi che recidivano sono spesso resistenti ai trattamenti successivi e diventa poi molto difficile ottenere remissioni durature. Per questo motivo il trattamento iniziale è effettuato con regimi terapeutici aggressivi (polichemioterapia di nuova generazione + rituximab), con l'intento di ottenere il maggior numero possibile di remissioni.

Non è invece chiaro il ruolo della radioterapia mediastinica complementare, al termine della chemioimmunoterapia di prima linea. Alcuni studi retrospettivi con pochi pazienti avevano inizialmente suggerito che la radioterapia complementare potesse migliorare i risultati terapeutici e ridurre il numero delle recidive. Questi risultati non sono stati però confermati da altri studi e il ruolo della radioterapia rimane non definito per i pazienti che ottengono una remissione (in cui cioè la PET/CT diventa negativa) al termine della chemioimmunoterapia. Gli effetti collaterali a lungo termine che possono essere associati alla radioterapia quali patologie cardiache e secondi tumori (polmone, tiroide, mammella ecc.) aumentano la necessità di meglio definire l'utilità della radioterapia in questo contesto.

L'ipotesi principale di questo studio è quindi che un esame PET/CT negativo al termine della chemioimmunoterapia di prima linea possa definire una popolazione di pazienti che ottengono una guarigione definitiva con la chemioimmunoterapia e che quindi possono essere risparmiati dalla radioterapia complementare.

Lo studio qui proposto si pone quindi due domande importanti nella definizione della migliore terapia per i pazienti affetti da un linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino: La prima domanda è se l'aggiunta di una radioterapia alla sede mediastinica inizialmente coinvolta dal linfoma, possa risultare in un miglioramento dei risultati terapeutici per i pazienti. La seconda domanda è se un esame PET/CT negativo al termine della chemioimmunoterapia, possa definire un sottogruppo di pazienti a cui la radioterapia non è necessaria, e che quindi potrebbero essere risparmiati da inutili effetti collaterali a breve e lungo termine.

3. Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è di valutare il ruolo della radioterapia sul residuo mediastinico nei pazienti che al termine della chemioimmunoterapia presentano una PET/CT negativa. I principali parametri che saranno utilizzati per definire il ruolo della radioterapia sono sotto riportati.

4. Parametro primario

- Sopravvivenza libera da progressione della malattia a due anni dalla fine della chemioterapia (progression free survival, PFS) a due anni dalla fine della chemioimmunoterapia.

5. Parametri secondari

- Sopravvivenza mediana a 5 anni dalla registrazione nello studio (overall survival, OS at 5 years from registration)

6. Disegno dello studio

Si tratta di uno studio di fase III randomizzato, aperto, multicentrico, comparativo per valutare il ruolo della radioterapia mediastinica dopo regimi di chemioterapia contenente Rituximab in pazienti con una nuova diagnosi di Linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino.

I pazienti con una nuova diagnosi di linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino saranno registrati nello studio e dopo avere eseguito gli esami di stadiazione standard per il loro linfoma, tra cui anche un esame PET/CT basale, inizieranno il trattamento di chemioimmunoterapia (chemioterapia + anticorpo monoclonale rituximab) secondo le linee guida standard dell'istituto dove è seguito il paziente. Al termine della chemioimmunoterapia, i pazienti eseguiranno una nuova valutazione con PET/CT. I pazienti che sono ancora positivi, usciranno dallo studio e saranno curati secondo lo standard dell'istituto. I pazienti con una PET/CT negativa saranno invece randomizzati (1:1) a ricevere un trattamento di radioterapia sulla regione mediastinica (fino a un totale di 30Gy) verso sola osservazione, senza cioè ulteriori terapie. Tutti i pazienti verranno poi seguiti nel tempo con visite regolari che permetteranno di valutare gli obiettivi dello studio.

7. Criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti

Principali criteri di inclusione

- Linfoma a grandi cellule-B CD20 positivo primitivo del mediastino di nuova diagnosi, non precedentemente trattato, con massa dominante nel mediastino anteriore e conferma istologica della diagnosi.
- Assenza di malattia extranodale extra-toracica (milza e midollo osseo inclusi).
- Età di almeno 18 anni.
- Pazienti in condizioni generali tali da permettere una chemioterapia e radioterapia con intento curativo.

- Chemioimmunoterapia sistemica comprendente rituximab in combinazione con un regime contenente antracicline senza consolidamento con trapianto autologo di cellule staminali. Esempi di regimi di chemioimmunoterapia accettabili sono: 6 cicli di CHOP-14 o CHOP-21, DA-EPOCH, Mega-CHOP, oppure 12 settimane di VACOP-B o MACOP-B.
- Almeno 6 cicli di Rituximab devono essere somministrati come parte della chemioimmunoterapia di prima linea.

Principali criteri di esclusione

- Storia clinica di un secondo tumore con l'eccezione di carcinoma squamocellulare o basocellulare della cute, oppure carcinoma in situ della cervice uterina.
- Evidenza di malattia cardiaca clinicamente significativa alla diagnosi (storia di aritmie ventricolari sintomatiche, scompenso cardiaco, infarto del miocardio negli 12 mesi precedenti). Alterazioni cardiache dovute all'estensione locale del linfoma non sono un criterio di esclusione in assenza di altre anomalie cardiache.
- Nota sierologia positiva per HIV.

8. Svolgimento dello studio

I pazienti idonei allo studio in base alle valutazioni preliminari, riceveranno una terapia convenzionale (chemioimmunoterapia) che verrà decisa in accordo alle linee guida utilizzate dall'Istituto. Lo studio prevede che tutti i pazienti eseguano una PET/CT basale (prima cioè dell'inizio della chemioimmunoterapia) e una PET/CT di rivalutazione a completamento del trattamento di chemioimmunoterapia, esame che verrà sottoposto a revisione centralizzata.

Se al termine della chemioimmunoterapia la PET/CT è positiva (persistenza oppure regressione solo parziale del linfoma) i pazienti usciranno dallo studio e verranno trattati secondo le linee guida dell'Istituto. Se al termine della chemioimmunoterapia la PET/CT mostra una normalizzazione della captazione (PET/CT negativa) i pazienti verranno randomizzati a ricevere una radioterapia complementare sul mediastino oppure a essere sottoposti a sola attenta osservazione.

I pazienti randomizzati saranno sottoposti a regolari visite di follow-up per cinque anni dalla randomizzazione (con controlli radiologici effettuati alternando TAC e radiografia del torace nei primi due anni) e ancora a dieci anni dalla randomizzazione si cercheranno informazioni a lungo termine sull'incidenza di effetti collaterali tardivi del trattamento.

Gli esami di laboratorio e gli esami radiologici previsti durante la fase di trattamento e di follow-up corrispondono alle modalità standard di follow-up di questo tipo di linfoma.

9. Medicamenti utilizzati durante lo studio

Somministrazione dei farmaci:

I regimi di chemioterapia considerati validi come terapia iniziale del linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino e accettati in questo studio, sono 6 cicli di CHOP-14, CHOP-21, DA-EPOCH, MegaCHOP, oppure 12 settimane di terapia con uno dei regimi ACVBP, VACOP-B, MACOP-B. Almeno 6 cicli di terapia con Rituximab devono essere somministrati in combinazione con uno dei regimi di chemioterapia sopra riportati.

Radioterapia:

I pazienti che avendo una PET/CT negativa al termine della chemioimmunoterapia e che vengono randomizzati al braccio della radioterapia, riceveranno una radioterapia detta "involved field" fino ad un dosaggio di 30 Gy. Tale trattamento radioterapico, inizierà entro 7 settimane dal termine dell'ultimo ciclo di chemioimmunoterapia.

10. Considerazioni statistiche

L'obiettivo principale dello studio, in base al quale è stato determinato il numero di pazienti necessario, è rappresentato dalla sopravvivenza libera da malattia (Progression Free Survival, PFS) a 2 anni dalla randomizzazione (termine della chemioimmunoterapia) nei pazienti con una PET/CT negativa al termine della chemioimmunoterapia. Lo studio è stato disegnato in base al principio di "non-inferiorità", secondo il quale un intervento considerato sperimentale (in questo studio si tratta in realtà della sola osservazione dopo chemioimmunoterapia) risulta in una sopravvivenza libera da malattia a due anni non inferiore rispetto al braccio di confronto (radioterapia mediastinica dopo chemioimmunoterapia, in questo studio). In questo studio, per essere considerato non inferiore alla radioterapia, il limite superiore del 90% dell'intervallo di confidenza del Hazard Ratio (HR) per PFS tra osservazione verso radioterapia dovrebbe essere meno di 1.77. La popolazione del campione è stata determinata in base alle seguenti assunzioni: la PFS a 30 mesi attesa dopo randomizzazione in entrambi i bracci è di 0.85 (HR=1). Ipotesi nulla è che la HR di osservazione verso radioterapia è

≥ 1.77 . L'ipotesi alternativa dello studio è invece che $HR < 1.77$ (e quindi osservazione non inferiore a radioterapia). Con un errore alpha 0.05, beta 0.2 e un test "one-sided", con un arruolamento da completare in 3 anni e un periodo di follow up mediano di 2 anni, ci vorranno 376 pazienti ad essere randomizzati a radioterapia verso osservazione, che corrisponde ad un numero totale di pazienti da registrare nello studio di almeno 752 pazienti.

Una analisi intermedia è prevista quando 25% di eventi saranno osservati (ricidiva di malattia o morte per malattia), per escludere una superiorità della radioterapia verso osservazione.

11. Rischi

I rischi del trattamento radioterapico mediastinico alle dosi utilizzate in questo studio sono rappresentati da irritazione ed eritemi cutanei nella sede irradiata a breve termine e da un rischio a lungo termine di una aumentata incidenza di eventi cardiovascolari (malattia coronarica, con rischio di ischemie e/o infarti) e di secondi tumori a livello cervico-toracico (cancro della tiroide, della mammella, del polmone). D'altro canto un trattamento insufficiente (per esempio senza radioterapia) potrebbe aumentare il rischio di recidiva, situazione che in questa malattia è associata a un'elevata mortalità.

12. Referenze

Le referenze sono citate al capitolo 19 del protocollo.

Il richiedente certifica che quanto sopra descritto è veritiero ed esaustivo.