

ITACA-S 2 – Chemioterapia e chemio-radioterapia nel tumore gastrico operabile

Sinossi in italiano

Versione 2.0, 14.07.2010

Titolo	ITACA-S 2 (Intergruppo Nazionale Adjuvante Gastrico-2): Confronto tra l'efficacia di un trattamento chemioterapico peri-operatorio e un trattamento chemioterapico post-operatorio in pazienti con carcinoma gastrico operabile e valutazione del beneficio di una chemioterapia combinata con radioterapia post-operatoria.
Sponsor	Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" Via La Masa, 19 20156 Milano (Italy)
Principal Investigator	Francesco Di Costanzo U.O. Oncologia Medica A.O. Universitaria Careggi di Firenze Viale Pieraccini, 17 Firenze (Italia)
Fase	III
Obiettivi <i>Primari</i>	Lo studio affronta due quesiti principali, in accordo al disegno fattoriale: ✓ confrontare l'efficacia in termini di sopravvivenza globale (OS) di un trattamento chemioterapico peri-operatorio rispetto ad un trattamento post-operatorio (<i>Studio di Timing</i>), indipendentemente dalla presenza di una chemio-radioterapia postoperatoria; ✓ confrontare l'efficacia in termini di sopravvivenza libera da recidiva locale (I-RFS) di un trattamento chemio-radioterapico post-operatorio verso nessun altro trattamento, indipendentemente dalla chemioterapia peri o postoperatoria (<i>Studio di Radioterapia</i>).
<i>Secondari</i>	Confrontare: ✓ l'efficacia in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS) di un trattamento chemioterapico peri-operatorio verso un trattamento post-operatorio, indipendentemente dalla presenza di una chemio-radioterapia post operatoria (<i>Studio di Timing</i>); ✓ l'efficacia in termini di sopravvivenza globale (OS) di un trattamento chemio-radioterapico postoperatorio verso nessun altro trattamento, indipendentemente dalla chemioterapia peri o postoperatoria. Valutare la compliance, la tollerabilità e i profili di sicurezza di ogni trattamento in studio.
Disegno dello studio	Questo progetto, in accordo al disegno fattoriale 2x2, consta di due studi indipendenti, aventi specifici criteri di elegibilità e differenti procedure di randomizzazione, di seguito chiamati <i>Studio di Timing</i> e <i>Studio di Radioterapia</i> . Ciò è possibile perché la randomizzazione sarà effettuata in due fasi: la prima per tutti i centri partecipanti allo Studio Timing (CHT peri-operatoria vs CHT post-operatorio) e la seconda per lo Studio RTX, solo per quei centri che decidono di aderire e che possono partecipare allo studio di radioterapia (post-chirurgico CHT-RTX vs nessun altro trattamento).

ITACA-S 2 – Chemioterapia e chemio-radioterapia nel tumore gastrico operabile

Sinossi in italiano

Versione 2.0, 14.07.2010

	<p>Entrambi gli studi sono italiani, multicentrici, in aperto, randomizzati, di superiorità, di fase III condotti in pazienti con conferma istologica di adenocarcinoma gastrico localizzato, che sia considerato operabile.</p> <p>Nello <i>studio di Timing</i> i pazienti che soddisfano i criteri di elegibilità saranno randomizzati con un rapporto 1:1 a ricevere:</p> <ul style="list-style-type: none">✓ chemioterapia peri-operatoria (Braccio A)o✓ chemioterapia post-operatoria (Braccio B) <p>in accordo alla normale pratica clinica.</p> <p>Una volta inclusi nello <i>Studio di Timing</i>, i pazienti potranno essere inclusi anche nello <i>Studio di Radioterapia</i> ed essere randomizzati a ricevere, in aggiunta alla chemioterapia, un trattamento chemio-radioterapico post-operatorio o nessun altro trattamento.</p> <p>In tal modo verranno generati i seguenti 4 bracci:</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Braccio A: chemioterapia peri-operatoria✓ Braccio B: chemioterapia post-operatoria✓ Braccio C: chemioterapia peri-operativa + chemio-radio post-operatoria✓ Braccio D: chemioterapia post-operatoria + chemio-radio postoperatoria <p>Lo studio sarà condotto in più di 100 centri sperimentali.</p> <p>Le procedure di f-up e i tempi delle visite saranno consistenti con la normale pratica clinica.</p>
Numero di Pazienti	<p>1000-1180 (a seconda della composizione prognostica del campione) nello <i>Studio di Timing</i>.</p> <p>420-520 (a seconda della composizione prognostica del campione) nello <i>Studio di Radioterapia</i>.</p>
Popolazione Target <i>Criteri di Inclusione</i>	<p>Pazienti con conferma istologica di adenocarcinoma gastrico localizzato, che sia considerato operabile. La massa tumorale deve essere localizzata nello stomaco.</p> <p>In accordo al AJCC Staging system, 7 ° edizione (2010), i pazienti con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea non sono elegibili per l'inclusione nello studio.</p> <ul style="list-style-type: none">✓ età ≥ 18 anni✓ ECOG-performance status 0-1✓ carcinoma T3 o T4 senza coinvolgimento linfonodale (N0) e tutti gli stadi T con coinvolgimento linfonodale (N+)✓ assenza di metastasi a distanza (M0)✓ possibilità di sopportare un trattamento chemioterapico e chemio-radioterapico✓ assenza di neuropatia periferica di grado >1✓ assenza di carcinomatosi peritoneale✓ consensi informati scritti (uno per ogni studio) dati prima della randomizzazione, in accordo alle ICH/GCP

ITACA-S 2 – Chemioterapia e chemio-radioterapia nel tumore gastrico operabile

Sinossi in italiano

Versione 2.0, 14.07.2010

<i>Criteria di Esclusione</i>	<ul style="list-style-type: none">✓ adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea✓ precedente chemioterapia o radioterapia✓ anormale funzionalità ematologica, epatica o renale, valutata entro 7 giorni dalla randomizzazione✓ metastasi linfonodali (confermate attraverso biopsia, se possibile) al di fuori del settore loco-regionale, come sovraclaveari nodi, mediastiniche o para-aortici✓ citologia peritoneale positiva✓ malattie cardiovascolari significative dal punto di vista clinico, ad esempio ictus cerebrale (≤ 6 mesi), infarto miocardico (≤ 6 mesi), angina instabile, a insufficienza cardiaca congestiva di grado II o superiore (New York Heart Association, NYHA), gravi aritmie cardiache✓ mancanza di integrità fisica del tratto gastrointestinale superiore, sindrome da malassorbimento, o incapacità di assumere farmaci per via orale✓ tumori precedenti o concomitanti in altre sedi con nessuna evidenza di malattia da almeno 5 anni, ad eccezione del carcinoma in situ della cervice uterina, basalioma o carcinoma a cellule squamose della cute se adeguatamente trattati.✓ anamnesi o presenza di altre malattie, disfunzione metabolica, riscontro all'esame fisico o esame di laboratorio che dia un ragionevole sospetto di malattia o condizione che controindichi l'utilizzo del trattamento sperimentale✓ gravidanza o allattamento. Le donne in età fertile e i loro partner devono essere disposti ad utilizzare metodi contraccettivi adeguati per prevenire la gravidanza✓ presenza di fattori psicologici, familiari, sociologici o geografici che potenzialmente potrebbero interferire con l'aderenza al protocollo di studio e al calendario di follow-up
Durata dello studio	Lo studio proseguirà fino al raggiungimento di circa 636 eventi per lo <i>Studio di Timing</i> . La durata complessiva del progetto dovrebbe essere di 96 mesi, divisi come segue: <ul style="list-style-type: none">✓ 6 mesi per l'attivazione dello studio (sottomissione ai comitati etici ed espressione del parere)✓ 48 mesi di reclutamento✓ almeno 42 mesi di follow-up per ogni paziente
Regimi di trattamento <i>Chemioterapia</i>	Il trattamento chemioterapico dovrà essere scelto tra una delle seguenti associazioni: <ul style="list-style-type: none">✓ EOX<ul style="list-style-type: none">E: epirubicina 50 mg/m² IV (bolus), die1O: oxaliplatino 130 mg/m², (2-3 ore i. e.), die 1X: capecitabina 625 mg/m² somministrazione continua po, die 1-21

<p><i>Chemio-radioterapia</i></p> <p><i>Chirurgia</i></p>	<p>✓ ECF E: epirubicina 50 mg / m² IV (bolus), die1 C: cisplatino 60 mg / m² in infusione (e.v.) die1 F: fluorouracile 200 mg / m² somministrazione per infusione continua die 1-21</p> <p>Sia per il trattamento pre- che post-operatorio, i cicli devono essere ripetuti ogni 3 settimane per un massimo di 6 volte.</p> <p>Nei bracci di chemioterapia peri-operatoria (braccio A e braccio B), il trattamento chemioterapico verrà somministrato 1(±3gg) settimana dopo la randomizzazione, la chirurgia sarà effettuata dopo la ristadiatione e 3±1 settimane dopo il completamento del terzo ciclo di chemioterapia (circa 13±1 settimane dalla randomizzazione). Infine la chemioterapia verrà somministrata 5±1 settimane dopo l'intervento chirurgico.</p> <p>Nel braccio di chemioterapia post-operatoria (braccio B), la chirurgia si effettuerà 3±1 settimane dopo la randomizzazione e il trattamento chemioterapico verrà somministrato 5±1 settimane dopo l'intervento chirurgico.</p> <p>La decisione di lasciare ogni singolo sperimentatore libero di scegliere il regime chemioterapico è dovuta alla natura pragmatica dello studio, al fine di consentire agli investigatori di utilizzare il trattamento che ritengono più opportuno, vista l'assenza di prove a favore di una delle terzine descritte in precedenza. Una volta deciso, il trattamento chemioterapico dovrebbe essere lo stesso per tutti i pazienti all'interno di ogni centro sperimentale e per entrambi gli approcci: peri- e post-operatorio.</p> <p>Le procedure di f-up e i tempi delle visite saranno consistenti con la pratica clinica.</p> <p>La dose clinica programmata di radioterapia prescritta dovrebbe essere di 45 Gy somministrata in frazione giornaliera di 1.8 Gy, 5 volte a settimana per 6 settimane.</p> <p>La scelta della chemioterapia concomitante dovrebbe essere tra le seguenti schedule:</p> <p>✓ 5-FU 225 mg / m² somministrato in infusione continua i.v. o ✓ capecitabina 825 mg / m² somministrata 2 volte al giorno per via orale per tutta la durata del trattamento radioterapico.</p> <p>I pazienti randomizzati nel braccio D (chemioterapia post-operatoria + chemio-radioterapia post-operatoria) riceveranno 3 cicli di chemioterapia, seguita dalla chemio-radioterapia ed in fine 3 cicli di chemioterapia.</p> <p>I principi alla base della chirurgia radicale (R0) per il carcinoma dello stomaco sono:</p> <p>✓ gastrectomia totale o subtotale con margini di resezione liberi; ✓ rimozione "en bloc" dell' omento maggiore e minori;</p>
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ rimozione dei linfonodi loco regionali; ✓ resezione "en bloc", degli organi che aderiscono al tumore. <p>Per le neoplasie del terzo inferiore la gastrectomia distale subtotale è considerata la procedura standard. Questa è indicata anche per i tumori del terzo medio, nel caso in cui si possano ottenere margini di resezione macroscopicamente liberi da malattia di almeno 5 cm. La gastrectomia totale è indicata per i tumori del terzo medio con margini di resezione inadeguati e per i tumori del terzo superiore.</p> <p>Per tumori multicentrici o diffusi è prevista una gastrectomia totale.</p> <p>Quando viene eseguita una gastrectomia totale, è indicato fare una sezione intra-operatoria congelata del margine della resezione esofagea.</p> <p>Tutti i metodi ora disponibili per la ricostruzione e la sutura sono accettabili. Quando viene eseguita una resezione gastrica in laparoscopia e i criteri di radicalità e l'estensione della linfadenectomia sono adeguati, i pazienti sono considerati eligibili per lo studio.</p> <p>La splenectomia dovrebbe essere eseguita solo in pazienti con carcinoma gastrico che coinvolge o aderisce alla milza e in quelli con coinvolgimento macroscopico intra-operatorio dei linfonodi dell'ilo splenico o dell'arteria splenica distale. Nei tumori T4 della grande curvatura la splenectomia può essere considerata opzionale. In tutti gli altri casi, la splenectomia deve essere evitata.</p> <p>La linfadenectomia D2, che prevede la rimozione dei linfonodi perigastrici e loco-regionali, è considerata l'operazione standard. In ogni caso la linfadenectomia, per essere considerata adeguata, deve includere 15 o più linfonodi.</p>
<p>Assegnazione al trattamento</p>	<p>Entrambe le procedure di randomizzazione avranno un rapporto 1:1, usando una procedura di minimizzazione biased-coin e avendo come fattori di stratificazione il centro, lo stadio della malattia (II vs III vs IV), ECOG-PS (0 vs 1) e solo per lo <i>Studio di Radioterapia</i> il "timing" di chemioterapia (peri- vs post-operatoria).</p> <p>Per la randomizzazione sarà utilizzato un sistema che automatizza l'assegnazione casuale dei gruppi di trattamento. La randomizzazione verrà effettuata tramite un servizio centrale di randomizzazione disponibile 24 ore al giorno, sette giorni alla settimana, collegandosi ad un sistema on-line al seguente URL:</p> <p>http://crc.marionegri.it/trials/itacas2</p> <p>Si potrà accedere al sistema di randomizzazione via telefono o via web.</p>
<p>Indicatori</p> <p><i>Efficacia</i></p>	<p>L'indicatore primario di efficacia è OS, definito come intervallo di tempo dalla data di randomizzazione alla data di morte del paziente, qualunque sia stata la causa del decesso. I soggetti non segnalati come morti alla fine dello studio saranno censurizzati all'ultima data di contatto.</p>

<p><i>Compliance</i></p> <p><i>Safety</i></p>	<p>Gli indicatori secondari di efficacia includono:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ I-RFS, definito per ciascun paziente come il tempo dalla data di randomizzazione alla data della prima recidiva locale o di decesso per qualsiasi causa. I pazienti senza recidiva, non progrediti o deceduti durante lo studio o persi al f-up saranno censorizzati alla loro ultima data di valutazione della malattia. ✓ DFS, definito per ciascun paziente come il tempo dalla data di randomizzazione alla data di recidiva locale o regionale, metastasi a distanza, secondo tumore primario o decesso per qualsiasi causa. Soggetti non recidivati, progrediti o morti durante lo studio o persi al f-up saranno censorizzati alla ultima data di valutazione della malattia. ✓ Intensità di dose che corrisponde alla dose di farmaco effettivo somministrato per unità di tempo (mg/m²/settimana o GY/settimana) ✓ Modifica dei tempi e/o della dose ✓ Ritiro prematuro ✓ Massimo grado di tossicità registrata per ogni paziente e per ogni tossicità ✓ Pazienti con tossicità di grado 3 o 4 per ogni singola tossicità ✓ Tipo, frequenza e natura dei SAE ✓ Pazienti con almeno un SAE ✓ Pazienti con almeno un
<p>Metodi statistici</p> <p><i>Analisi di efficacia</i></p>	<p>Lo studio, per rispondere ai quesiti principali, è stato progettato secondo un disegno fattoriale. Le analisi statistiche saranno condotti separatamente per i due quesiti (i.e. l'analisi dello studio RTX sarà condotta nei sottogruppi di pazienti sottoposti a entrambe randomizzazioni) e saranno effettuate secondo l'approccio di "intenzione al trattamento", in accordo al quale tutti i pazienti randomizzati, a prescindere dai criteri di esigibilità, dalla compliance al trattamento e al follow-up, verranno inclusi nell'analisi di efficacia del braccio assegnato alla randomizzazione. I pazienti che presentano violazioni maggiori nei criteri di elegibilità e/o nella conduzione dello studio saranno valutati caso per caso prima dell'inizio dell'analisi statistica ed eventualmente esclusi.</p> <p>Solo per lo <i>Studio di Timing</i> sarà condotta anche una analisi "per protocol", escludendo quei pazienti che non hanno rispettato il trattamento e il follow-up come indicato nel protocollo.</p> <p>Le indicazioni del CONSORT saranno applicate per descrivere il flusso dello studio e le violazioni al protocollo.</p> <p>Tutte le curve di tempo all'evento verranno descritte mediante il metodo di Kaplan-Meier. Il confronto di efficacia tra i trattamenti in studio verrà effettuato utilizzando il test del log-rank. La significatività statistica delle differenze sarà valutata secondo un modello multivariabile di Cox che include le variabili di stratificazione come covariate. I risultati saranno espressi come hazard ratio e i relativi intervalli di confidenza al 95%.</p>

ITACA-S 2 – Chemioterapia e chemio-radioterapia nel tumore gastrico operabile

Sinossi in italiano

Versione 2.0, 14.07.2010

<i>Analisi ad interim</i>	<p>Tutte le analisi considereranno un $p=0.05$ bilaterale come livello di significatività.</p> <p>Verranno condotte analisi ad interim dopo due anni dalla prima randomizzazione e successivamente su base annua. Inizialmente, non verranno applicate regole formali per l'interruzione, se non su indicazione del DSMC. I rapporti sulla sicurezza e sulle percentuali di arruolamento verranno effettuati su base annua.</p>
Calcolo del campione <i>Studio di Timing</i> <i>Studio di radioterapia</i>	<p>Dichiarando come clinicamente rilevante una differenza nel rischio relativo di morte del 20% (HR 0.80), al fine di raggiungere una potenza dell'80% ad un livello di significatività del 5% (a due code), è necessario osservare 636 morti. Sulla base dello studio di Cunningham et al., OS a 5 anni nel braccio di chemioterapia post-operatoria è atteso essere tra il 35% ed il 45% a seconda della composizione prognostica del campione. Con un periodo di arruolamento di 48 mesi ed un f-up di almeno 42 mesi, il totale di pazienti da arruolare è tra 1000 e 1180.</p> <p>Il valore del minimo effetto terapeutico rilevabile, considerando l'aumento della tossicità associata al trattamento chemio-radioterapico, è una riduzione relativa del 30% nell'incidenza di recidiva locale o morte (HR 0.70). Al fine di raggiungere una potenza dell'80% ad un livello di significatività del 5% (a due code), è necessario osservare 252 eventi.</p> <p>Dal momento che I-RFS a 3 anni è atteso essere tra il 55% e il 65% con un periodo di arruolamento di 48 mesi e 42 mesi di f-up, il numero di pazienti da reclutare è 420-450.</p>