Studio clinico di fase II: ritrattamento mediante radioterapia con ioni carbonio (adroterapia) di recidive pelviche da neoplasia rettale

Studio Clinico: *CNAO S 27 2014C*

Fase Clinica: *II*

Versione: *1.0*

Sponsor: *Fondazione CNAO*

Sperimentatore Principale: Dott.ssa Francesca Valvo

Coordinatore dello Studio: Prof. Roberto Orecchia

SINTESI DEL PIANO DI INDAGINE CLINICA 5

1. INTRODUZIONE 11

1.1 Analisi della Letteratura 11

1.2 Razionale scientifico dello studio 12

1.3 Valutazione del rapporto rischio-beneficio 13

1.4 Monitor dello studio 14

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO 15

2.1 Obiettivo Primario 15

2.2 Obiettivi Secondari 15

3. DISEGNO DELLO STUDIO 17

3.1 Tipo di trial 17

3.2 Numero pazienti 17

3.3 Durata del trial 17

4. DURATA E TEMPISTICHE 18

4.1 Arruolamento pazienti 18

4.2 Durata dello studio e valutazione dell'obiettivo primario 18

5. SELEZIONE DEI PAZIENTI 19

5.1 Numero dei pazienti 19

5.2 Criteri di inclusione 19

5.3 Criteri di esclusione 19

5.4 Criterio di ritiro dei pazienti dallo studio 19

6. VALUTAZIONE CLINICA 21

6.1 Esami di work-up; esami di laboratorio 21

6.2 Acquisizione imaging ed esami già eseguiti altrove 21

6.3 Istologia 21

6.4 Valutazione elegibilità 22

6.5 Visite in corso di trattamento 22

6.6 Visita di fine trattamento 22

7. RADIOTERAPIA 24

7.1 Posizionamento ed immobilizzazione 24

7.2 Imaging di simulazione 24

7.3 Definizione volumi bersaglio e Organi a Rischio (OAR) 24

7.4 Dose di prescrizione e frazionamento 25

7.5 Limiti di dose per gli Organi a Rischio (OAR) 26

8. METODO DELLO STUDIO 28

8.1 Valutazione dei parametri di efficacia 28

8.2 Valutazione dei parametri di sicurezza 28

9. GESTIONE DEL FOLLOW UP 29

9.1 Tossicità acuta 29

9.2 Risposta locale 29

9.3 Sopravvivenza 30

9.4 Tossicità tardiva 30

10. SICUREZZA 31

10.1 Parametri di sicurezza 31

10.2 Periodo di Osservazione e Documentazione 32

10.3 Segnalazione degli eventi avversi 34

11. METODOLOGIA STATISTICA 36

11.1 Caratteristiche del trial 36

11.2 Numerosità del campione 36

11.3 Obiettivo Primario 36

11.4 Obiettivi Secondari 37

11.5 Pazienti valutabili e pazienti censorati 37

11.6 Criteri di "passa/non passa" da applicare alla valutazione 41

12. GESTIONE DEI DATI 42

12.1 Raccolta dei Dati 42

12.2 Archiviazione dei dati 42

13. ASPETTI ETICI E LEGALI 43

13.1 Normativa di riferimento 43

13.2 Informativa al paziente e Consenso Informato 43

13.3 Trattamento dei dati personali e tutela della privacy 44

13.4 Responsabilità dello sperimentatore 45

13.5 Informazione continua al Comitato Etico di riferimento 45

13.6 Aspetti assicurativi 45

14. ASSICURAZIONE DI QUALITÀ 46

14.1 Comitato Esecutivo dello studio 46

14.2 Emendamenti al presente protocollo 46

15. BIBLIOGRAFIA 48

SINTESI DEL PIANO DI INDAGINE CLINICA

Titolo

Studio clinico di fase II: ritrattamento mediante radioterapia con ioni carbonio (adroterapia) di recidive pelviche da neoplasia rettale

Fase

II

Sperimentatore Principale

Dr.ssa Francesca Valvo
Fondazione CNAO
Strada Campeggi 53
27100, Pavia.

Tel: +39-0382 078 409
Fax: +39-0382078903
e-mail: valvo@cnao.it

Coordinatore dello Studio

Prof. Roberto Orecchia
Direttore Scientifico
Fondazione CNAO
Strada Campeggi 53
27100 Pavia.

Tel. +39-0382078501
Fax: +39-0382078903
e-mail: orecchia@cnao.it

Co Sperimentatori dello Studio

Dr. Piero Fossati
Fondazione CNAO
Tel: +39-0382 078 505

Fax: +39-0382078903
e-mail: fossati@cnao.it

Dr. ssa Maria Rosaria Fiore
Fondazione CNAO
Tel: +39-0382 078 503
e-mail: fiore@cnao.it

Dr. ssa Viviana Vitolo
Fondazione CNAO
Tel: +39-0382 078 504
e-mail: fossati@cnao.it

Dr. Alberto Iannalfi
Fondazione CNAO
Tel: +39-0382 078 502
e-mail: iannalfi@cnao.it

Dr.ssa Barbara Vischioni
Fondazione CNAO
Tel: +39-0382 078 456
e-mail: vischioni@cnao.it

Dr.ssa Elisa Ciurlia
Fondazione CNAO
Tel: +39-0382 078 456
e-mail: ciurlia@cnao.it

Indicazione
Recidiva locale da neoplasia del retto precedentemente irradiata

Popolazione

Criteri d' inclusione

- Recidiva locale di carcinoma del retto
- Tumore inoperabile
- Precedente radioterapia mediante fotoni (20-60 Gy)
- Tempo intercorso tra la prima radioterapia e la reirradiazione: almeno 6 mesi
- Età ≥ 18 anni

- Karnofsky Performance Index > 60
- Per donne e uomini in età fertile, adeguata contraccezione.
- Capacità del paziente di comprendere le caratteristiche e le conseguenze del trial clinico.
- Consenso informato scritto (deve essere disponibile prima dell'arruolamento nel trial).

Criteri d'esclusione

- Rifiuto del paziente a prendere parte allo studio
- Malattia in stadio avanzato con metastasi a distanza
- Pazienti che non si sono ancora ristabiliti da effetti collaterali indotti da precedenti terapie.
- Diagnosi di altro carcinoma effettuata meno di 5 anni prima (ad esclusione del Carcinoma in situ della cervice, basalioma, carcinoma squamo cellulare della cute), che richieda trattamento immediato che possa interferire con lo studio in atto
- Donne in stato di gravidanza o in allattamento
- Presenza di protesi o metalliche o di qualunque altra condizione tale da impedire un imaging adeguato all'individuazione del volume bersaglio ed al calcolo della dose nel piano di trattamento

Dose di prescrizione

Data la complessità della re-irradiazione e la sua finalità radicale, la prescrizione della dose dovrà avvenire in maniera articolata e personalizzata sul caso singolo. Le dosi di prescrizione varieranno in una gamma compresa tra 48 e 60 Gy [RBE], 2– 4.8 Gy[RBE]/frazione, 4-5 frazioni a settimana, 12-30 frazioni totali.

Tossicità acuta

Al fine di valutare la tossicità acuta il paziente verrà monitorato clinicamente in corso di trattamento almeno una volta la settimana, ed almeno una volta entro i primi tre mesi dal termine del trattamento. Lo studio utilizzerà la scala CTCAE versione 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) al fine di quantificare e registrare in modo univoco gli effetti collaterali riscontrati.

Disegno dello Studio

Studio Fase II, a singolo braccio, monocentrico, prospettico.

Dispositivo medico da investigare

Ioni carbonio
Sincrotrone di CNAO

Dimensione del campione

Verranno arruolati nello studio in totale 15 pazienti.

Analisi Statistica

La numerosità del campione è prefissata a 15 pazienti. Tale scelta dipende dalla necessità di raggiungere una potenza ed una significatività statistica adeguate (come dettagliatamente discusso nel capitolo 11 del protocollo).

Il disegno dello studio è di tipo non Bayesiano e si basa su un approccio frequentistico.

Per quanto attiene la tossicità acuta si valuterà il tasso di persistenza di tossicità radioindotta di Grado G4 durante il trartamento di radioterapia con ioni carbonio (tossicità valutata secondo la scala CTCAE v 4.0).

Non più di 1 paziente dovrà manifestare tossicità G4 durante il trattamento.

Gli obiettivi secondari dello studio sono la risposta locale nel tempo, la tossicità a medio termine (entro i 6 mesi) e la tossicità tardiva (oltre i 6 mesi) dal termine del trattamento.

L'analisi dell'andamento temporale di tali obiettivi secondari verrà condotta con il metodo di Kaplan-Meier.

Nella valutazione della tossicità tardiva non si produrranno delle curve attuariali ma ci si limiterà a considerarne il grado massimo, l'epoca di insorgenza e la durata temporanea o permanente. Il presente studio si concluderà con il termine del trattamento dell'ultimo paziente arruolato; ciò nondimeno, tutti i pazienti, anche una volta terminato lo studio, verranno seguiti nel tempo, con controlli radiologici e clinici periodici secondo la seguente tempistica: ogni 3 mesi il primo anno, quindi ogni 6 mesi per i successivi anni.

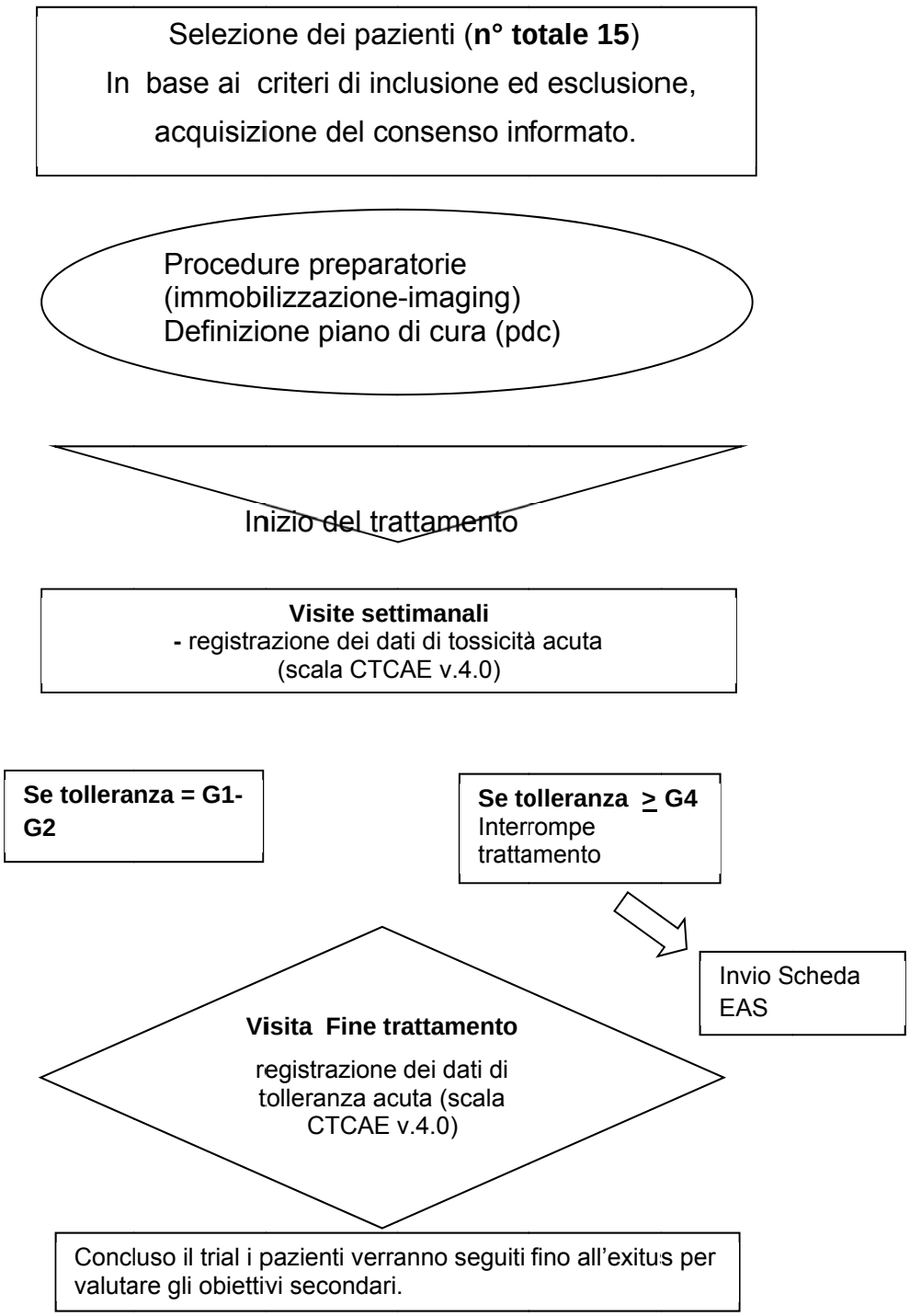
Durata dello studio e tempi di svolgimento

Durata dello studio
24 mesi

Arruolamento del primo paziente:
01.08 2014

Conclusione dello studio:
31.07.2016

DIAGRAMMA DI FLUSSO DELLO STUDIO



ABBREVIAZIONI

AJCC : American Joint Committe on Cancer

CR: Complete Response

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event

CTV: Clinical Target Volume

EA: Evento Avverso

EAS: Evento Avverso Serio

GTV: Gross Tumour Volume

Gy: Gray

ICRU: International Commission on Radiation Units and Measurement

IK: Indice di Karnofsky

IMRT: Intensity Modulated Radiotherapy

NIRS: National Institute of Radiological Sciences

NTD: Nominal Total Dose

OAR: Organi a Rischio

PD: Progression Disease

PR: Partial Response

PTV: Planning Target Volume

RBE: Relative Biological Effectiveness

RM: Risonanza Magnetica

RT: Radioterapia

SD: Stable Disease

TC: Tomografia Computerizzata

WHO: World Health Organization

5FU: 5 - fluorouracile

1. INTRODUZIONE

1.1 Analisi della Letteratura

1.1.Recidive locali da neoplasia rettale: aspetti generali

La recidiva locale rappresenta la più frequente ripresa di malattia dopo trattamento convenzionale dei carcinomi del retto. L'incidenza varia dal 5 al 27% in pz sottoposti a sola chirurgia e del 2.5 - 16 % in quelli sottoposti a trattamenti radioterapici adiuvanti pre o postoperatori.

La comparsa di recidiva locale si associa alla diagnosi di metastasi ematogena sincrona in una percentuale che varia dal 20 al 50% dei casi, è generalmente localizzata nello spazio presacrale e nei pazienti sottoposti a resezione anteriore essa coinvolge l'anastomosi chirurgica in circa l'80% dei casi, localizzazioni più caudali (fossa ischio-rettale o perineo) sono frequenti in casi di amputazione addomino-perineale.

L'impiego della radioterapia adiuvante (pre-o postoperatoria) in un sempre maggiore numero di pazienti ha consentito una riduzione dell'incidenza delle RL ma ha anche determinato la comparsa di una nuova problematica: il trattamento di pz con RL e con la pelvi già irradiata per la neoplasia primitiva.

La prognosi dei pazienti con RL è sfavorevole. La sopravvivenza mediana dei pz non trattati con alcuna terapia è intorno ai 12 mesi.

È convinzione diffusa che l'esecuzione di ritrattamenti radianti sia associata ad un rischio elevato di effetti collaterali tardivi gravi. Ne deriva che questi pz siano generalmente esclusi dai programmi di trattamento multimodale e affidati alla chirurgia, se fattibile, o alle sole cure di supporto.

Tuttavia le prime esperienze negli anni '90 (Mohiuddin 1993, Haddok 1997) hanno mostrato un ruolo per il trattamento multimodale anche in tali pazienti. Nell'esperienza di Mohiuddin, per ridurre i rischi di effetti collaterali tardivi sugli organi pelvici sono stati utilizzati volumi di irradiazione collimati sulla RL, minimizzando la quantità di tenue e vescica compresa nel volume trattato. La dose di 30 Gy (+/- 10 Gy di boost) è stata somministrata mediante iperfrazionamento, con due sedute giornaliere di 1.2 Gy e chemioterapia concomitante (5FU in infusione continua, 200 – 300 mg/mq). Sono stati raggiunti dosaggi cumulativi anche molto elevati (range 70 – 111.6Gy). La tossicità tardiva è stata modesta, e la sopravvivenza a 2 anni dell'82%. Haddock alla Mayo Clinic ha utilizzato in 51 pazienti precedentemente irradiati sulla pelvi per la loro neoplasia primitiva un tempo IORT (10 – 30 Gy) associato in 37 pazienti a radioterapia con fasci esterni (5 –

50.4 Gy) ed in 20 a 5FU ed ac. Folinico. La tossicità tardiva grave a carico degli ureteri e dei plessi nervosi è stata modesta (5 – 8 %) e correlata a dosaggi di IORT >20 Gy. A due anni il controllo locale è stato del 74%.

Le potenzialità della RT, associata a chemioterapia concomitante nell'ottenere il down staging delle RL, è stata riportata da numerose esperienze (Minsky 1997, Cellini 1995). Ai fini della resecabilità delle RL, l'iperfrazionamento e la chemioterapia concomitante hanno consentito di recuperare alla chirurgia pazienti anche precedentemente irradiati, senza determinare tossicità tardive elevate. Tuttavia i casi includibili in programmi di ritrattamento multimodale sono selezionati includendo pazienti con sedi di ripresa nella piccola pelvi, lontane da anse del tenue, organo a rischio di riportare una tossicità grave.

1.1.2 Trattamento: terapie disponibili

1.1.2.1 Chirurgia

I pazienti candidabili al presente protocollo sono quelli tecnicamente non resecabili.

1.1.2.2 Chemioterapia e Radioterapia convenzionale

1.1.2.3 Esperienze cliniche con adroterapia

Presso il NIRS (National Institute of Radiological Sciences) di Chiba in Giappone, il trattamento con ioni di carbonio è disponibile da oltre 15 anni, e oltre 5000 pazienti con indicazioni diverse sono stati trattati con successo mostrando ottimi risultati clinici (19, 20). Per le recidive locali da neoplasia del retto, ottimi tassi di controllo locale significativamente superiori a quelli ottenuti dopo resezione chirurgica sono stati raggiunti con ioni carbonio. L'uso di ioni carbonio può essere un'alternativa in questa popolazione di pazienti.

1.2 Razionale scientifico dello studio

Razionale dello studio

La terapia con particelle pesanti (protoni o ioni carbonio) offre differenti caratteristiche fisiche e biologiche rispetto alla radioterapia con fotoni. Le caratteristiche fisiche comprendono una dose bassa rilasciata nel canale di ingresso del fascio di particelle, seguita da una dose di deposizione chiamata Picco di Bragg, con brusca caduta di dose immediatamente dopo il bersaglio. Inoltre gli ioni carbonio offrono significativi vantaggi

radiobiologici determinando danni agli acidi nucleici difficilmente riparabili con i meccanismi di riparazione cellulare, ciò si traduce in una maggiore efficacia biologica relativa (RBE), che può indurre un miglioramento dei risultati clinici. Inoltre grazie alla loro curva di deposizione della dose caratterizzata da un range finito e modulabile e da un picco distale di dose permettono di ottenere una conformazione della dose migliore di quella ottenibile con le moderne tecniche di radioterapia con fotoni, limitando quindi al minimo l'esposizione dei tessuti sani non interessati ma adiacenti alla malattia.

Risultati migliori rispetto alla radioterapia convenzionale sono stati ottenuti per tumori come cordomi e condrosarcomi, carcinomi adenoidocistici (ACC), tumori notoriamente radioresistenti. Per questi tumori la terapia con ioni carbonio è attualmente eseguita nella routine clinica.

Ad oggi, pochi studi sono stati fatti sulla reirradiazione con fotoni. E' forte la motivazione che particelle pesanti, offrendo il vantaggio fisico di un profilo dose invertito con gradienti di dose ripidi, risparmino gli organi a rischio e i tessuti circostanti già irradiati. Considerando la sostanziale assenza di alternative terapeutiche con intento curativo ed il generale consenso sull'inclusione in studi clinici dei pazienti con recidive pelviche già irradiate, i risultati del NIRS, sebbene ancora preliminari ed in corso di pubblicazione, appaiono sufficienti per il trattamento con ioni carbonio delle recidive pelviche da neoplasia rettale non resecabili.

Il trattamento sistemico non è l'oggetto del presente studio ma è consentito sia in maniera concomitante che sequenziale.

1.3 Valutazione del rapporto rischio-beneficio

Il beneficio atteso dal trattamento con ioni carbonio è il miglioramento del controllo locale e dei sintomi dando una bassa tossicità. Tale beneficio dipende dalle favorevoli caratteristiche fisiche e radiobiologiche degli ioni carbonio. I rischi potenzialmente connessi al trattamento sono quelli di una inadeguata definizione dei volumi bersaglio o di una inadeguata somministrazione della dose pianificata in seguito ad errori di set-up e/o a variazioni anatomiche. Specifiche strategie saranno implementate per minimizzare tali rischi.

I vantaggi attesi del trattamento con ioni carbonio sono:

- la limitata tossicità dovuta alla selettività fisica intrinseca di tali particelle con la conseguente possibilità di limitare la dose ai tessuti sani
- la capacità di erogare dosi elevate a volumi anche complessi e strettamente adiacenti ad organi a rischio, con maggiore probabilità di controllo locale

Possibili svantaggi e rischi connessi all'uso della radioterapia con ioni carbonio sono:

- Rischio di inadeguata definizione dei volumi bersaglio. Infatti l'estrema versatilità di tale tecnica fa sì che tutti i tessuti non inclusi nei volumi bersaglio non ricevano una dose terapeutica (a differenza di altre tecniche di radioterapia in cui il volume irradiato risulta sostanzialmente maggiore del volume bersaglio contornato per via di una distribuzione di dose sub-ottimale). Tale rischio è presente in tutte le tecniche di radioterapia ad alta conformazione.
- Sensibilità elevata della distribuzione di dose rispetto agli errori di set-up. La dipendenza del range di penetrazione degli ioni carbonio dalla densità dei tessuti attraversati rende la precisione del posizionamento del paziente maggiormente critica rispetto a quanto accade per la radioterapia con fotoni.
- Sensibilità elevata della distribuzione di dose rispetto ai movimenti d'organo. L'impiego di tecniche attive di erogazione della dose rende la distribuzione di dose estremamente sensibile alla motilità d'organo con il rischio di sovra e sottodosaggi (hot spot e cold spot).

1.4 Monitor dello studio

L'esecuzione dello studio verrà monitorata settimanalmente dal Comitato Esecutivo (vedi cap 14), che assolverà alla funzione di Monitor interno verificando settimanalmente che lo studio sia conforme al piano di indagine clinica, che i dati raccolti nelle schede raccolta dati siano completi, tempestivamente registrati e coerenti con i dati originali, che siano seguite le procedure descritte nel presente protocollo in termini di tempi e modalità.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

2.1 Obiettivo Primario

Tossicità acuta (score di valutazione, timing)

Al fine di valutare la tossicità acuta il paziente verrà monitorato clinicamente in corso di trattamento (almeno 1 volta la settimana). Lo studio utilizzerà la scala CTCAE versione 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) al fine di quantificare e registrare in modo univoco gli effetti collaterali riscontrati. Una copia di tale tavola dovrà essere disponibile in ogni sala visita così da essere di rapida consultazione per il medico. Dove necessario la tossicità sarà documentata anche iconograficamente e con descrizioni qualitative. Il medico radioterapista si occuperà della gestione della tossicità correlata al trattamento radiante in corso attraverso la somministrazione di trattamenti topici e/o terapia sistemica adeguata all'entità dell'evento riscontrato.

Ai fini del presente trial, per quanto concerne l'obiettivo primario "tossicità acuta„ verrà valutata l'insorgenza di tossicità G4 radioindotta in qualunque istante dall'inizio al termine del trattamento.

Un trattamento sistemico sequenziale o concomitante è permesso nel presente trial. Data la selettività dell'adroterapia, la tossicità a carico di organi non irradiati non verrà considerata radioindotta, in particolare non verrà considerata radioindotta la tossicità a carico del midollo osseo (nonostante il midollo osseo delle coste e di alcuni corpi vertebrali possa ricevere una dose significativa di radiazione). Verrà invece prudenzialmente considerata radioindotta tutta la tossicità a carico dei tessuti irradiati, anche in caso di trattamento sistemico concomitante.

2.2 Obiettivi Secondari

2.2.1 Risposta locale nel tempo (score di valutazione, timing e tipo di follow up)

L'entità della risposta locale verrà definita e quantificata mediante esami radiologici confrontabili con quelli effettuati prima del trattamento, da effettuarsi entro tre mesi dal termine del trattamento radiante. Per la valutazione della risposta locale al trattamento verrà adottato un criterio volumetrico in presenza di lesione neoplastica macroscopica, visibile e misurabile agli esami di imaging: la lesione, visibile e misurabile agli esami di

imaging, verrà contornata su tutte le sezioni della TC di simulazione; la sua ricostruzione tridimensionale mediante software dedicati permetterà il calcolo in centimetri cubici del volume e tale valore sarà registrato. Il volume target del trattamento radiante definito sull'imaging di simulazione sarà il "base line" e verrà posto a confronto con gli esami radiologici effettuati nel corso del follow up del paziente.

L'efficacia del trattamento in termini di risposta locale al trattamento verrà registrata in accordo ai criteri volumetrici di seguito riportati (Tabella I)

Risposta	% Volume
Risposta completa (CR)	Scomparsa del tumore
Risposta parziale (PR)	Riduzione del volume > 65%
Stabilità di malattia (SD)	Volume compreso tra RP e PD
Progressione di malattia (PD)	Incremento del volume > 73%

Tab. I

La valutazione della risposta locale nel tempo proseguirà con il follow up con la seguente tempistica dei controlli clinici e radiologici trimestrali.

Gli esami radiologici effettuati durante il follow up verranno posti a confronto con quelli effettuati in fase pre-trattamento.

Qualora la risposta al trattamento sia tale che la lesione diventi suscettibile di chirurgia, si valuterà anche il tasso di resecabilità.

2.2.2 Sopravvivenza (score di valutazione timing e tipo di follow up)

La valutazione della sopravvivenza proseguirà con il follow up fino al decesso.

Si calcolerà la probabilità di sopravvivenza causa specifica (solo i decessi dovuti al tumore costituiscono un evento) e di sopravvivenza globale (ogni decesso costituisce un evento).

2.2.3 Tossicità acuta a medio termine e tardiva (score di valutazione, timing e tipo di follow up)

La valutazione della tossicità acuta, (entro 3 mesi), a medio termine (cioè degli effetti collaterali imputabili al trattamento radiante, che insorgono da 3 a 6 mesi dal termine del trattamento) e tardiva (che si manifestano oltre i 6 mesi dal termine della radioterapia) verrà effettuata mediante la scala CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versione 4.0.

3. DISEGNO DELLO STUDIO

3.1 Tipo di trial

Prospettico, monocentrico, di fase II, a singolo braccio.

3.2 Numero pazienti

Nello studio verranno arruolati 15 pazienti.

3.3 Durata del trial

La durata complessiva dello studio è di 24 mesi.

4. DURATA E TEMPISTICHE

4.1 Arruolamento pazienti

L'arruolamento del primo paziente è previsto a partire dal 1 Agosto 2014.

La numerosità del campione è prefissata a 15 pazienti.

4.2 Durata dello studio e valutazione dell'obiettivo primario

Al fine di valutare la tossicità acuta il paziente verrà monitorato clinicamente in corso di trattamento (almeno 1 volta la settimana).

Lo studio si concluderà con il termine del trattamento radiante dell'ultimo paziente arruolato.

5. SELEZIONE DEI PAZIENTI

5.1 Numero dei pazienti

Nel presente studio verranno arruolati 15 pazienti.

5.2 Criteri di inclusione

- Recidiva locale di carcinoma del retto
- Tumore inoperabile
- Precedente radioterapia mediante fotoni (20-60 Gy)
- Tempo intercorso tra la prima radioterapia e la reirradiazione di almeno 6 mesi
- Età ≥ 18 anni
- Karnofsky Performance Index > 60
- Per donne e uomini in età fertile, adeguata contraccezione.
- Capacità del paziente di comprendere le caratteristiche e le conseguenze del trial clinico.
- Consenso informato scritto (deve essere disponibile prima dell'arruolamento nel trial)

5.3 Criteri di esclusione

- Rifiuto del paziente a prendere parte allo studio
- Malattia in stadio avanzato con metastasi a distanza
- Pazienti che non si sono ancora ristabiliti da effetti collaterali indotti da precedenti terapie.
- Diagnosi di altro carcinoma effettuata meno di 5 anni prima (ad esclusione del Carcinoma in situ della cervice, basalioma, carcinoma squamo cellulare della cute), che richieda trattamento immediato che possa interferire con lo studio in atto
- Donne in stato di gravidanza o in allattamento.
- Presenza di protesi o metalliche o di qualunque altra condizione tale da impedire un imaging adeguato all'individuazione del volume bersaglio ed al calcolo della dose nel piano di trattamento.

5.4 Criterio di ritiro dei pazienti dallo studio

5.4.1 Ritiro dei pazienti

Un soggetto può volontariamente ed in qualunque momento ritirarsi dallo studio per sua richiesta diretta o tramite richiesta del suo tutore legale, senza che sia necessario fornire alcuna giustificazione e senza, per questo motivo, compromettere il suo diritto a ricevere le migliori cure possibili.

Inoltre lo studio verrà interrotto qualora siano riscontrati più di 1 caso di tossicità G4 in corso di trattamento. In tal caso lo Sponsor dello Studio o lo sperimentatore principale prenderanno la decisone di chiudere lo studio.

Qualora il paziente decida di ritirarsi dallo studio e ritiri il consenso a successivi contatti non potranno essere effettuate ulteriori valutazioni sullo stesso e non potranno essere raccolti ulteriori dati su di lui. Lo sponsor dello Studio potrà invece conservare e continuare ad impiegare tutti i dati acquisiti prima del ritiro del consenso al trattamento.

5.4.2 Gestione dei pazienti ritirati

L'eventuale ritiro del soggetto dallo studio dovrà essere opportunamente documentato attraverso la compilazione dello specifico modulo; questo dovrà essere archiviato nella cartella clinica e una copia presentata al Comitato Etico. Gli eventi avversi dei pazienti ritirati dovranno essere monitorati nel tempo fino alla risoluzione dei sintomi e alla stabilità delle condizioni cliniche dei soggetti.

6. VALUTAZIONE CLINICA

Al momento dell'arruolamento, il paziente sarà sottoposto ad una valutazione clinica che includerà la raccolta dell'anamnesi patologica prossima e remota e l'esecuzione di una visita per valutare la presenza di eventuali limitazioni funzionali correlate alla presenza di malattia. Tali informazioni verranno registrate su apposito modulo ed utilizzate come baseline da confrontare con la situazione clinica riscontrata durante le visite in corso di trattamento e, successivamente, di follow up.

6.1 Esami di work-up; esami di laboratorio

Al momento dell'arruolamento saranno raccolti gli esami di stadiazione e di controllo che il paziente avrà effettuato prima dell'inizio

- RM dell'addome superiore e inferiore con mezzo di contrasto paramagnetico
- TC-PET con 18FDG
- esami ematochimici (emocromo completo, AST, ALT, bilirubina totale e diretta, amilasi, lipasi, CEA, CA19-9)

Altri esami di baseline verranno richiesti al momento dell'arruolamento nel presente protocollo in base alla sede della lesione. In presenza di controindicazioni all'esecuzione di alcuni degli esami sopraelencati, ad esempio allergia a mezzo di contrasto, pazienti portatori di pacemaker, etc., sarà compito del clinico valutare la possibilità di procedure alternative all'esame in questione.

6.2 Acquisizione imaging ed esami già eseguiti altrove

Tutti gli esami diagnostici eseguiti dal paziente in altra sede verranno raccolti e trattenuti dal medico radioterapista per il tempo necessario allo studio e alla discussione del caso. Il medico radioterapista, inoltre, provvederà ad acquisirne una copia che verrà archiviata nella cartella elettronica del paziente.

6.3 Istologia

La diagnosi citologica /istologica sarà necessaria.

6.4 Valutazione elegibilità

In corso di arruolamento del paziente il medico radioterapista verificherà la presenza di tutti i criteri di inclusione al protocollo mediante la compilazione dell'apposito modulo, si occuperà di richiedere al paziente tutti gli esami mancanti necessari per la corretta valutazione e discussione del caso. La decisione ultima e definitiva sull'inclusione nel protocollo sarà presa dal Comitato Esecutivo dello studio. Ciascun medico radioterapista, acquisita tutta la documentazione necessaria ad inquadrare il caso, presenterà nella riunione settimanale di reparto i pazienti selezionati e candidati ad entrare nello studio: a seguito dell'assenso all'ingresso nello studio da parte dei membri del comitato si avvieranno le procedure che condurranno alla terapia.

6.5 Visite in corso di trattamento

Il paziente verrà monitorato clinicamente dal medico di riferimento per l'intera durata del trattamento. Dopo una prima visita al momento dell'arruolamento ne verranno effettuate altre a cadenza settimanale.

Il medico annoterà in cartella il grado di tossicità acuta riscontrato ad ogni controllo, in base ad una scala di tossicità univocamente accettata e con validità riconosciuta a livello internazionale (scala CTCAE v 4.0). Indagini ed esami strumentali o di laboratorio potranno essere richiesti a giudizio clinico. Tutti i dati relativi alla visita in corso verranno inseriti nell'apposita scheda raccolta dati.

6.6 Visita di fine trattamento

La visita dovrà essere eseguita al termine del trattamento radiante.

In questa visita verranno raccolti i seguenti dati:

- data fine radioterapia
- data della visita (se non coincidente con l'ultima seduta di trattamento)
- esame obiettivo con registrazione della tossicità secondo la scala CTCAE versione 4.0
- sintomi clinici soggettivi
- eventuale fotografia digitale per tossicità cutanea.

Inoltre in tale sede si imposterà il piano terapeutico per la gestione a domicilio degli eventuali effetti collaterali presenti e si stabilirà il programma di visite ambulatoriali successive e di esami ematochimici e strumentali (follow up).

Si rilascerà al paziente una relazione clinica relativa al trattamento effettuato, e, se il paziente acconsentirà, si invierà copia di tale relazione anche agli altri medici coinvolti nella gestione del caso clinico. Tutti i dati clinici relativi al trattamento effettuato verranno inseriti nell'apposita scheda raccolta dati.

7. RADIOTERAPIA

7.1 Posizionamento ed immobilizzazione

Dispositivi personalizzati verranno confezionati per garantire il posizionamento e l'immobilizzazione ottimale di ogni paziente. Per garantire un'adeguata accuratezza di posizionamento, che in adroterapia dovrà essere la massima possibile, (nell'ordine di 1-2 mm) il paziente verrà inoltre immobilizzato mediante maschera termoplastica, un dispositivo, confezionato per ciascun paziente nella seduta di simulazione, volto a garantire quelle condizioni di accuratezza e riproducibilità indispensabili alla corretta esecuzione del trattamento.

7.2 Imaging di simulazione

Il paziente prima del trattamento radiante verrà sottoposto ad una TC (detta "di centratura" o di "simulazione") priva di finalità diagnostiche ma volta ad ottenere le immagini della regione di interesse, sede della lesione da irradiare. Tale esame verrà effettuato nelle stesse condizioni di posizione ed immobilizzazione del paziente di ciascuna seduta di trattamento. Le scansioni TC, senza mdc, verranno effettuate di norma a 2 mm di spessore. Al fine di ottenere un imaging ad elevata risoluzione che rechi informazioni di ordine anatomico e funzionale, le immagini TC, strumentali al calcolo della dose mediante il TPS, verranno fuse con immagini ottenute mediante altre tecniche di imaging che rechino maggiori informazioni per una più corretta definizione dei volumi bersaglio.

In considerazione della regione anatomica e della patologia d'interesse verranno impiegate la RM con mdc paramagnetico (gadolinio) ed eventualmente la TC-PET con 18FDG.

7.3 Definizione volumi bersaglio e Organi a Rischio (OAR)

Il medico radioterapista utilizzando il software di treatment planning (Syngo PT plan, Siemens) effettuerà la fusione tra le diverse modalità di imaging (TC e RM).

Su tali immagini, il medico radioterapista individuerà e contornerà i volumi bersaglio e gli organi critici. Tra gli organi a rischio verrà sempre contornata la porzione di cute compresa nelle porte di ingresso di tutti i campi erogati; si contornerà un volume corrispondente ai 5

mm di tessuti più superficiali. In base alla definizione ICRU (report 50, 62 e 78) verranno identificati un GTV (malattia macroscopica) ed un CTV (area a rischio per la presenza di malattia microscopica), definiti sulle immagini TC con l'ausilio della RM. Il GTV includerà (a giudizio del radioterapista) tutte le aree con reperti sospetti per presenza di malattia (incluse le aree con elevata captazione di contrasto in RM, le aree con variazioni sospette del coefficiente di diffusione e le aree con profili spettrali suggestivi di neoplasia). Nei casi dubbi il Medico radioterapista si avvarrà della consulenza dello specialista radio diagnosta. Il GTV verrà espanso per tenere conto della diffusione microscopica di malattia. Verrà creato un unico CTV.

Il CTV sarà ottenuto con un'espansione geometrica di 5mm rispetto al GTV ed inoltre includerà le aree linfonodali ed i plessi nervosi a rischio di infiltrazione microscopica.

7.4 Dose di prescrizione e frazionamento

7.4.1 Dose di prescrizione

Data la complessità della re-irradiazione e la sua finalità radicale la prescrizione della dose dovrà avvenire in maniera articolata e personalizzata sul caso singolo, in relazione alla dose già ricevuta, e agli organi critici vicini al bersaglio.

Le dosi di prescrizione al CTV varieranno in una gamma compresa tra 48 e 60 Gy [RBE], 2– 4.8 Gy[RBE]/frazione, 4-5 frazioni a settimana, 12 -30 frazioni totali.

Queste dosi derivano dalla conversione delle dosi di radiazione con ioni carbonio usate al NIRS tenendo conto del modello radiobiologico impiegato al CNAO.

7.4.2 Frazionamento

Verrà impiegato un regime di frazionamento di 2-4.8 Gy[RBE]/frazione. Il trattamento verrà effettuato in 12-30 frazioni, 4-5 frazioni alla settimana.

7.4.3 Durata totale del trattamento

La durata prevista del trattamento sarà variabile da un minimo di 2 settimane, 4 frazioni a settimana, a un massimo di 6 settimane, in relazione al frazionamento impiegato.

7.5 Limiti di dose per gli Organi a Rischio (OAR)

I limiti di dose per gli organi critici sono stabiliti tenendo conto dell'esperienza clinica del NIRS e dei constraints noti dai trattamenti con fotoni.

Cauda

La dose massima del trattamento precedente verrà ricostruita. Si calcolerà la NTD, considerando un rapporto alfa/beta pari a 2 Gy. La NTD del trattamento precedente verrà ridotta del 25% se è trascorso più di un anno e del 35% se sono trascorsi più di 3 anni. Un volume d'organo inferiore a 5 cm potrà ricevere una dose pari a 70 Gy [RBE] (dose del presente protocollo + NTD massima della precedente irradiazione).

Plesso sacrale

La dose massima del trattamento precedente verrà ricostruita. Si calcolerà la NTD, considerando un rapporto alfa/beta pari a 2 Gy. La NTD del trattamento precedente verrà ridotta del 25% se è trascorso più di un anno e del 35% se sono trascorsi più di 3 anni. Un volume d'organo inferiore a 5 cm potrà ricevere una dose pari a 70 Gy [RBE] (dose del presente protocollo + NTD massima della precedente irradiazione).

Intestino tenue

La dose massima del trattamento precedente verrà ricostruita. Si calcolerà la NTD, considerando un rapporto alfa/beta pari a 2 Gy. La NTD del trattamento precedente verrà ridotta del 25% se è trascorso più di un anno e del 35% se sono trascorsi più di 3 anni. La dose totale ottenuta sommando la NTD corretta del precedente trattamento e la dose erogata a 195 cc (volume basato sul contornamento delle singole anse di intestino tenue) nel presente protocollo dovrà essere inferiore a 50 Gy. Si cercherà di valutare in maniera almeno qualitativa se esista una sovrapposizione spaziale tra la zona di intestino irradiato ad alta dose nei due trattamenti. In caso di evidente non sovrapposizione si considererà caso per caso se applicare il limite in base alla dose media del precedente trattamento o se trascurare la precedente irradiazione.

Retto

La dose massima e media del trattamento precedente verrà ricostruita. Si calcolerà la NTD, considerando un rapporto alfa/beta pari a 2 Gy. La NTD del trattamento precedente verrà ridotta del 25% se è trascorso più di un anno e del 35% se sono trascorsi più di 3

anni. Un volume d'organo inferiore o uguale al 15% potrà ricevere una dose superiore a 70 Gy (NTD del presente protocollo + NTD massima della precedente irradiazione). Il 50% del volume del retto dovrà ricevere dosi inferiori a 50 Gy (NTD del presente protocollo + NTD media della precedente irradiazione).

Vescica

La dose massima e media del trattamento precedente verrà ricostruita. Si calcolerà la NTD, considerando un rapporto alfa/beta pari a 2 Gy. La NTD del trattamento precedente verrà ridotta del 25% se è trascorso più di un anno e del 35% se sono trascorsi più di 3 anni. Un volume d'organo inferiore o uguale al 25% potrà ricevere una dose superiore a 75 Gy [RBE] (dose del presente protocollo + NTD massima della precedente irradiazione). Il 50% del volume della vescica dovrà ricevere dosi inferiori a 65 Gy [RBE] (dose del presente protocollo + NTD media della precedente irradiazione).

Cute

Considerando che comunemente nei piani di radioterapia con fotoni la dose alla cute viene raramente esplicitata, si cercherà dove possibile di ricostruire con precisione la dose ricevuta nella precedente radioterapia; altrimenti si stimerà la dose alla cute in base alla tecnica ed al numero di campi oltre all'eventuale utilizzo del bolus. Si farà riferimento alla NTD cumulativa (rapporto di α/β di 1.9 Gy). Verranno impiegati i seguenti constraints basati sui dati di tossicità cutanea con ioni carbonio pubblicati dal gruppo del NIRS (Yanagi et al., Radioth Onc 2012) e rinormalizzati in termini di NTD.

$NTD_{5cm}^{2} < 86$ Gy; $NTD_{10cm}^{2} < 75$ Gy; $NTD_{20cm}^{2} < 64$ Gy.

Sarà possibile superare tali limiti dietro specifico consenso del paziente che dovrà includere la disponibilità ad un eventuale intervento di chirurgia plastica per il trattamento degli effetti indesiderati. La presenza di un'ulcerazione o necrosi cutanea come esito del precedente trattamento radiante costituisce una condizione locale motivo di esclusione dal presente protocollo.

8. METODO DELLO STUDIO

8.1 Valutazione dei parametri di efficacia

Il volume target del trattamento radiante definito sull'imaging di simulazione sarà il "base line" e verrà posto a confronto con gli esami radiologici effettuati nel corso del follow-up del paziente.

Valutazione dei volumi di trattamento

- Risposta completa (CR): scomparsa completa della lesione tumorale
- Risposta parziale (PR): Riduzione del volume tumorale superiore al 65 % del volume iniziale).
- Stabilità di malattia (SD): Volume compreso tra quello della PR e PD
- Progressione di malattia (PD): Incremento del volume superiore al 73% del volume iniziale.

8.2 Valutazione dei parametri di sicurezza

La sicurezza per il paziente in termini di tossicità del trattamento oggetto di studio sarà valutata mediante esame clinico.

Lo studio si avvarrà della scala (CTCAE) versione 4.0 per la valutazione della tossicità e la segnalazione degli eventi avversi.

9. GESTIONE DEL FOLLOW UP

Al termine del trattamento radiante verrà eseguita una visita volta a descrivere la tolleranza del paziente al momento dell'ultima seduta e si compilerà l'apposita scheda.
In tale sede si imposterà il piano terapeutico per la gestione all'esterno del CNAO degli eventuali effetti collaterali presenti e si stabilirà il programma di follow up clinico e radiologico.

9.1 Tossicità acuta

Al fine di determinare la tossicità acuta, il paziente verrà valutato clinicamente in corso di trattamento e si compilerà l'apposita scheda.
La scala CTCAE versione 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) verrà impiegata per quantificare e registrare in modo univoco gli effetti collaterali riscontrati.
Dove necessario la tossicità sarà documentata anche iconograficamente e con descrizioni qualitative.

9.2 Risposta locale

L'entità della risposta locale al trattamento verrà quantificata mediante criterio volumetrico con RM che verrà posta a confronto con quella effettuata prima del trattamento.
Il volume tumorale verrà contornato su tutte le sezioni, la sua ricostruzione tridimensionale mediante software dedicati permetterà il calcolo in centimetri cubici del volume e sarà tale valore volumetrico ad essere registrato e confrontato nel follow up del paziente.
Sono previsti controlli clinici e radiologici trimestrali.
Gli esami radiologici effettuati durante il follow-up verranno posti a confronto con quelli effettuati in fase pre-trattamento. La progressione locale documentata con imaging e/o istologicamente verrà considerata un evento ai fini della valutazione della risposta locale nel tempo. Il decesso del paziente (anche se per cause dovute alla malattia o alle complicanze della terapia) in assenza di recidiva locale/progressione locale farà diminuire

la numerosità dell'insieme di pazienti valutabili (paziente censorato) senza diminuire la risposta locale nel tempo.

9.3 Sopravvivenza

La valutazione della sopravvivenza proseguirà con il follow-up.

I pazienti, terminato il trattamento radiante, verranno valutati clinicamente ogni tre mesi.

Si calcolerà la probabilità di sopravvivenza globale (ogni decesso costituisce un evento), di sopravvivenza causa specifica (solo i decessi dovuti al tumore costituiscono un evento) .

9.4 Tossicità tardiva

La valutazione della tossicità tardiva (degli effetti collaterali imputabili al trattamento radiante che si manifestano oltre i 90 giorni dal termine della radioterapia) verrà effettuata mediante la scala CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versione 4.0.

La valutazione della tossicita' tardiva (obiettivo secondario) proseguirà con il follow-up. I pazienti, terminato il trattamento radiante, verranno valutati clinicamente ogni tre mesi.

La necessità di controlli più frequenti o di esami ulteriori verrà stabilita caso per caso.

10. SICUREZZA

10.1 Parametri di sicurezza

10.1.1 Effetti ed eventi avversi

In accordo alla normativa ISO 14155 per dispositivi medici, un *effetto avverso* del dispositivo è definito come qualsiasi risposta indesiderata e non prevista ad un dispositivo medico. Tale definizione include qualsiasi evento risultante dalle insufficienze o dalle inadeguatezze delle istruzioni per l'uso o nell'installazione del dispositivo; tale definizione include altresì qualsiasi evento risultante da un errore dell'utilizzatore.

Per *evento avverso (EA)* si intende invece qualsiasi manifestazione clinica indesiderata in un soggetto. Tale definizione non implica che vi sia una relazione tra l'evento avverso ed il dispositivo oggetto di esame.

Un evento avverso può essere:

- la comparsa di un nuovo sintomo o di una nuova condizione clinica
- una nuova diagnosi
- una modifica nei parametri ematochimici
- un incidente
- un peggioramento delle condizioni cliniche o di patologie concomitanti presenti prima dell'inizio dello studio

Una malattia o un sintomo pre-esistente non sarà considerato un evento avverso a meno che non ci sia un cambiamento indesiderato nella sua intensità, nella frequenza o qualità. Questo cambiamento sarà documentato dallo sperimentatore principale. Ogni EA occorso in corso di trattamento o entro 90 giorni dal completamento del trattamento dovrà essere opportunamente documentato. Lo sperimentatore ha la precisa responsabilità di considerare e mettere in atto tutte le necessarie misure terapeutiche di tali condizioni riscontrate in corso di trattamento e di follow-up. Un evento, che si verifichi in concomitanza con la progressione del tumore, non sarà da considerarsi un EA né un EA serio (EAS).

10.1.2 Eventi avversi seri (EAS)

Si definisce evento avverso serio qualunque evento che per qualunque dose somministrata comporti:

- La morte
- Un pericolo per la vita (il termine pericolo di vita si riferisce a un evento in cui il soggetto è a rischio di morte al momento della manifestazione)
- L'ospedalizzazione o prolungamento del ricovero già in corso
- Un'invalidità o incapacità permanente.

10.2 Periodo di Osservazione e Documentazione

10.2.1 Classificazione degli eventi avversi

Tutti gli EA e gli EAS saranno documentati durante il trattamento di studio ed entro 90 giorni dal termine del trattamento in studio.

Il decorso clinico dell'EA sarà seguito nel tempo fino alla risoluzione dell'evento o dei sintomi o comunque fino alla stabilità clinica.

La classificazione di eventi avversi in questo studio sarà effettuata sulla base di una scala a 5-gradi come definito nella versione 4.0 del CTCAE:

Grado 1: EA lieve

Grado 2: EA moderato

Grado 3: EA grave

Grado 4: EA che causi invalidità o pericolo di vita (EAS)

Grado 5: morte del paziente direttamente correlata all' EA (EAS).

La classificazione delle reazioni avverse riscontrate nello studio sarà basata sull'elenco così come compare nella versione 4.0 dei CTCAE come riportato sul seguente link *http://www.acrin.org/Portals/0/Administration/Regulatory/CTCAE_4.02_2009-09-15_QuickReference_5x7.pdf.*

Sarà responsabilità di ciascuno sperimentatore classificare in base alla suddetta scala l'evento riscontrato.

10.2.2 Coerenza tra evento avverso e adroterapia

Lo sperimentatore è obbligato a valutare l'esistenza di un rapporto causale tra il dispositivo in corso di sperimentazione e la comparsa di ciascun EA o EAS. Una "ragionevole possibilità" serve a veicolare l'esistenza di fatti/prove o argomenti per suggerire una relazione causale, piuttosto che una relazione non può essere esclusa. Il ricercatore utilizzerà giudizio clinico per determinare il rapporto di causalità con l'evento, le possibili cause alternative, (quali la storia naturale della malattia di base o altri fattori di rischio) e la relazione temporale di insorgenza dell'evento rispetto al trattamento sperimentale.

Lo sperimentatore valuterà l'EA, che si è verificato in corso di trattamento, ed esprimerà il suo parere sulla potenziale correlazione con il trattamento radiante oggetto del presente studio, classificandolo come segue:

- ***Correlato:*** esiste una relazione temporale stretta tra EA e PT e una ragionevole possibilità che l'EA si possa attribuire ad altre cause.
- ***Probabile:*** esiste una ragionevole relazione temporale tra EA e PT e l'EA non può essere attribuito ad altre cause.
- ***Possibile:*** esiste una possibile relazione temporale tra EA e PT ed è improbabile che una causa alternativa abbia procurato l'EA.
- ***Improbabile:*** non esiste una ragionevole sequenza temporale tra PT e EA e può facilmente essere attribuito ad altre cause.
- ***Non correlato:*** non esiste una ragionevole sequenza temporale tra PT e EA ed è probabile che sia da correlare ad altre cause, (inclusi lo stato clinico del paziente e l'eziologia ignota)

10.2.3 Outcome degli eventi avversi

Gli eventi avversi verranno valutati all'ultima osservazione e classificati come segue:

- ***In Risoluzione****:* quando tutti i segni e sintomi di un EA risultino risolti senza che permanga alcuna sequela al paziente al momento dell'ultimo controllo clinico.

- ***In Recupero**:* quando l'intensità dei segni e dei sintomi sia in fase di riduzione ed il quadro clinico del paziente risulti in miglioramento rispetto al controllo clinico precedente.
- ***Non risolti*** quando i segni ed i sintomi di un EA risultino per lo più invariati al momento della ultimo controllo clinico se confrontati con quelli precedenti.
- ***Risolti:*** quando i segni ed i sintomi correlati di un EA siano scomparsi, ma permangano le sequele correlate all' EA.
- ***Fatale:*** che comporta la morte. In presenza di più di un evento avverso solo l'evento avverso che porta alla morte (possibilmente correlato alla morte) sarà classificato come "fatale".
- ***Sconosciuto:*** l'esito dell'EA è sconosciuto o poco plausibile e le informazioni in merito non possono essere completate o verificate.

10.2.4 Contromisure in caso di eventi avversi

Per "contromisure" intendiamo azioni specifiche intraprese per curare o alleviare eventi avversi o per evitare le loro sequele. Nelle categorie di seguito, la classificazione delle contromisure agli eventi avversi:

- ***Nessuna:*** non viene intrapresa alcuna azione specifica.
- ***Trattamento farmacologico:*** se vengono prescritti farmaci per il trattamento dei segni /sintomi dell'evento avverso
- ***Altro:*** include ogni strategia di intervento altra dall'impostazione di una terapia farmacologica (es. una procedura chirurgica).

Lo sperimentatore dovrà garantire a ciascun partecipante allo studio un'assistenza medica adeguata in caso di insorgenza di eventi avversi.

10.3 Segnalazione degli eventi avversi

Qualsiasi EAS che si verifichi durante lo svolgimento dello studio sarà opportunamente documentato e segnalato. Il medico sperimentatore che accerterà l'EAS dovrà compilare l'apposita parte della scheda raccolta dati e ne dovrà dare tempestiva (entro 24 ore) comunicazione allo Sperimentatore Principale dello studio consegnandogli copia della scheda e tutta l'ulteriore documentazione necessaria a documentare l'evento.

Lo Sperimentatore Principale provvederà a:

- Compilare la parte della scheda raccolta dati **"SEGNALAZIONE EVENTO AVVERSO SERIO (EAS) - DECESSO"**
- Informare (entro 24 ore) il Comitato Etico inviando la **SEGNALAZIONE EVENTO AVVERSO SERIO (EAS) - DECESSO"** alla segreteria del Comitato Etico
- Informare (entro 24 ore) il Ministero della Salute, Ufficio competente inviando via posta raccomandata e via fax la "**SEGNALAZIONE EVENTO AVVERSO SERIO (EAS) - DECESSO"**

Il Comitato Esecutivo valuterà entro 7 giorni se l'evento riscontrato sia correlato al protocollo di trattamento (o in alternativa non collegato, probabilmente correlato, o non valutabile) e produrrà una relazione scritta.
Tale relazione verrà inviata entro 3 giorni (10 giorni in totale dall' EAS) via fax alla segreteria del Comitato Etico ed all'ufficio competente del Ministero della Salute.

Gli EAS saranno soggetti a segnalazione, come specificato sopra, indipendentemente dal supposto nesso di causalità con il dispositivo.

11. METODOLOGIA STATISTICA

11.1 Caratteristiche del trial

Lo studio descritto in questo protocollo è un trial di fase II a braccio singolo. Il disegno del trial è di tipo non Bayesiano e si basa sull'approccio frequentistico classico descritto da Fleming con le modifiche suggerite successivamente da A'Hern per il calcolo della distribuzione binomiale esatta.

11.2 Numerosità del campione

La numerosità del campione è prefissata a 15 pazienti. Tale scelta dipende da un compromesso ottimale tra il rischio di commettere errori di tipo I e di tipo II come dettagliatamente descritto nei paragrafi seguenti.

11.3 Obiettivo Primario

L'obiettivo primario dello studio è la tossicità acuta.

11.3.1 Tossicità acuta

Si valuterà il tasso di occorrenza di tossicità radio indotta di grado 4 in qualunque istante di tempo durante il trattamento. Si considera che se il tasso reale di assenza di tossicità G4 fosse inferiore al 75% non sarebbe giustificato proseguire lo studio di questa modalità terapeutica, si vuole inoltre minimizzare il rischio di abbandonare la radioterapia con ioni carbonio quale trattamento promettente se il tasso reale di assenza di tossicità G4 fosse superiore all'99% (p0 = 75%, pA = 99%). Il trial testerà quindi l'ipotesi nulla, ossia che il tasso di assenza di tossicità G4 sia inferiore al 75% (H0: P <75%) contro l'ipotesi alternativa che esso sia superiore al 99% (H1: P > 99%). Con un campione di 15 pazienti ed utilizzando la distribuzione binomiale esatta si calcola un valore di cut-off per la valutazione della tossicità G4 a 1 paziente su 15 (non più di 1 paziente con tossicità G4 durante il trattamento). Con tale cut-off il rischio di commettere un errore di tipo I è inferiore al 2% ($\alpha = 0.0134$). In altre parole il rischio di accettare l'ipotesi alternativa mentre in realtà è vera l'ipotesi nulla, ossia il rischio di concludere che la radioterapia con ioni

carbonio è sicura quando invece il suo reale tasso di tossicità G4 è superiore al 25% sarà inferiore al 2%. Per contro il rischio di commettere un errore di tipo II sarà inferiore al 15% (1-β = 0.86). In altre parole il rischio di accettare l'ipotesi nulla mentre in realtà è vera l'ipotesi alternativa, ossia il rischio di concludere che la radioterapia con ioni carbonio non è sicura quando invece il suo reale tasso di tossicità G4 è inferiore al 1%, sarà inferiore al 15%.

11.4 Obiettivi Secondari

Gli obiettivi secondari dello studio sono: la risposta locale nel tempo, il tasso di resecabilità, la sopravvivenza causa specifica, la sopravvivenza globale, la tossicità a medio termine (entro i 6 mesi) e la tossicità tardiva (oltre i 6 mesi dal termine del trattamento).

La sopravvivenza verrà calcolata dal giorno di inizio del trattamento con ioni carbonio. L'analisi dell'andamento temporale di tali obiettivi verrà condotta con il metodo di Kaplan-Meier. Riguardo alla tossicità tardiva non si produrranno delle curve attuariali ma ci si limiterà a considerarne il grado massimo, l'epoca di insorgenza e la durata temporanea o permanente. Il presente trial si concluderà con il termine del trattamento; ciò nondimeno tutti i pazienti verranno seguiti a lungo termine anche dopo la fine dell trial per valutare gli obiettivi secondari con controlli clinici e radiologici trimestrali.

11.5 Pazienti valutabili e pazienti censorati

11.5.1 Pazienti erroneamente inclusi nello studio

Se durante l'esecuzione del trial o durante le successive fasi di valutazione si renderà noto che uno dei pazienti inclusi nel trial non soddisfaceva tutti i criteri di inclusione o soddisfaceva almeno uno dei criteri di esclusione, e quindi è stato incluso per errore, si eliminerà tale paziente dal numero dei pazienti valutabili e si diminuirà di una unità la reale consistenza del campione. La documentazione del paziente verrà comunque conservata nell'archivio elettronico secondo quanto specificato al punto 8. Si allegherà inoltre alla documentazione del paziente la relazione del Comitato Esecutivo in cui si specifica dettagliatamente il motivo per il quale il paziente viene escluso dallo studio.

Il modello di tale relazione è allegato al presente protocollo. Se tale evento dovesse rendersi noto mentre il trattamento con ioni carbonio è ancora in corso, il Comitato Esecutivo del trial provvederà ad informare il paziente ed a valutare il singolo caso per stabilire la migliore alternativa terapeutica. Ogni singolo caso verrà considerato in base ai possibili rischi e benefici e si opterà per la prosecuzione del trattamento con ioni carbonio o per la sua interruzione e per l'istituzione di adeguate terapie alternative.
Il Comitato Etico ed il Ministero della Salute verranno informati tempestivamente di tali casi. Data la necessità clinica di evitare sospensioni nella somministrazione della radioterapia la comunicazione al presidente del Comitato Etico ed al Ministero della Salute sarà sufficiente per proseguire il trattamento con ioni carbonio o per sospenderlo ed instaurarne tempestivamente uno alternativo. Si ritiene desiderabile che il numero di tali casi non superi il 5% dei pazienti arruolati.

11.5.2 Pazienti per i quali il protocollo non è stato rispettato in tutti i suoi criteri

Nel caso in cui durante l'esecuzione del trial si rendesse noto che il trattamento non è stato eseguito secondo quanto specificato nel presente protocollo il singolo caso verrà valutato dal Comitato Esecutivo del trial.

11.5.2.1 Pazienti per i quali il protocollo non è stato rispettato in termini di dose totale di radioterapia e/o di durata del trattamento.

Se il trattamento viene interrotto prima del raggiungimento della dose di prescrizione o se il trattamento viene temporaneamente sospeso di modo che la durata totale ecceda quanto specificato al punto 9, il caso verrà valutato dal Comitato Esecutivo del trial.
In particolare si tratteranno separatamente i casi in cui la sospensione/interruzione della terapia sia dovuta alla tossicità radio indotta e quelli in cui sia dovuta ad altre cause quali ad esempio: ritiro del consenso da parte del paziente, insorgenza di co-morbidità sicuramente non correlate alla terapia (traumi, malattie infettive), indisponibilità delle apparecchiature di trattamento, altre cause di forza maggiore.
Nei casi in cui la sospensione/interruzione non sia dovuta a tossicità radio indotta, il comitato valuterà se escludere o meno il paziente dallo studio. Anche nel caso in cui il paziente venisse escluso, non si diminuirà la numerosità del campione ma si considererà il

paziente non valutabile per nessuno degli obiettivi. Non si potranno in nessun caso considerare valutabili pazienti in cui non sia stato somministrato almeno il 90% della dose prescritta o pazienti che abbiano eseguito il trattamento in un tempo superiore di più di 7 giorni al massimo previsto. La decisione del Comitato Esecutivo verrà allegata alla documentazione del paziente. Nel caso in cui l'interruzione /sospensione del trattamento sia dovuta alla tossicità radio-indotta, o comunque a tossicità per la quale non è possibile escludere il ruolo della radioterapia con ioni carbonio come concausa, il Comitato Esecutivo valuterà il paziente in modo analogo a quanto precedentemente descritto ed allegherà la sua decisione alla documentazione del paziente. Anche nel caso in cui si deciderà di considerare non valutabile il paziente che a causa della tossicità radio indotta non ha potuto ricevere un trattamento adeguato si dovrà comunque considerare il paziente valutabile per l'obiettivo della tossicità precoce e si dovrà considerare tale paziente, ai fini dell'analisi statistica, come manifestante tossicità almeno di grado 3 indipendentemente dagli specifici punteggi delle apposite scale.

11.5.2.2 Pazienti per i quali il protocollo non è stato rispettato per motivi diversi dalla durata e dalla dose totale somministrata.

Se si dovesse rendere noto che in un caso specifico il trattamento non è stato eseguito in accordo con il presente protocollo per quanto riguarda gli esami di work-up, le procedure di simulazione ed immobilizzazione, le procedure di preparazione del piano di cura, i limiti di dose ai tessuti sani, le procedure di posizionamento e verifica giornalieri, le visite e gli esami in corso di terapia, le visite e gli esami di follow up, o altri aspetti diversi da durata e dose di trattamento il singolo caso verrà discusso dal Comitato Esecutivo dello studio. Il Comitato Esecutivo deciderà per quali obiettivi il paziente potrà essere considerato valutabile, per quali obiettivi dovrà essere considerato non valutabile e per quali obiettivi il paziente dovrà essere considerato censorato ed a partire da quale istante temporale. La relazione del comitato sarà allegata alla documentazione del paziente.

Si ritiene desiderabile che il numero di pazienti non valutabili non superi il 20% dei pazienti arruolati.

11.5.3 Pazienti censorati

11.5.3.1 Obiettivo Primario

La valutazione dell'obiettivo primario sarà limitato al valore peggiore in un breve intervallo temporale (tossicità G4 in corso di trattamento). Tale valutazione verrà quindi eseguita sul totale dei pazienti valutabili.

11.5.3.2 Obiettivi Secondari

Gli obiettivi secondari (tranne la tossicità a medio termine e tardiva) verranno riportati sotto forma di curve temporali. Si considererà il primo giorno di terapia come tempo zero per tutti i pazienti e si calcoleranno gli obiettivi a partire da tale tempo. Ovviamente i pazienti che avranno iniziato la terapia in tempi diversi avranno diverse durate del follow-up.

a) risposta locale nel tempo

La progressione locale documentata con indagini di imaging o con valutazione citologica/istologica comporterà la diminuzione della risposta locale in ragione di 1/N laddove N rappresenta il numero di pazienti valutabili in quell'istante di tempo.

La morte del paziente, la perdita del paziente al follow-up (misurata a partire dalla prima visita/esame di follow-up mancato), il superamento del massimo periodo di follow up disponibile per un paziente, il ritiro del consenso da parte del paziente o l'impossibilità tecnica ad eseguire gli esami necessari per valutare la rsiposta locale faranno sì che il paziente sia censorato e quindi non faranno diminuire la risposta locale ma faranno diminuire di una unità il numero N di pazienti valutabili.

b) Sopravvivenza globale

Tutti i decessi faranno diminuire la sopravvivenza globale in ragione di 1/N laddove N rappresenta il numero di pazienti valutabili in quell'istante di tempo. La perdita del paziente al follow-up (misurata a partire dalla prima visita/esame di follow-up mancato), il superamento del massimo periodo di follow up disponibile per un paziente, il ritiro del consenso da parte del paziente faranno ì che il paziente sia censorato e quindi non faranno diminuire la sopravvivenza globale ma faranno diminuire di una unità il numero N di pazienti valutabili.

c) Sopravvivenza causa specifica

Solo i decessi attribuibili al tumore faranno diminuire la sopravvivenza causa specifica in ragione di 1/N laddove N rappresenta il numero di pazienti valutabili in quell'istante di

tempo. I decessi sicuramente non dovuti al tumore, la perdita del paziente al follow-up (misurata a partire dalla prima vista/esame di follow-up mancato), il superamento del massimo periodo di follow up disponibile per un paziente, il ritiro del consenso da parte del paziente faranno sì che il paziente sia censorato e quindi non faranno diminuire la sopravvivenza causa specifica ma faranno diminuire di una unità il numero N di pazienti valutabili.

11.6 Criteri di "passa/non passa" da applicare alla valutazione

Si valuterà il tasso di occorrenza di tossicità radio indotta di grado 4 in qualunque istante di tempo durante il trattamento. Si considera che se il tasso reale di assenza di tossicità G4 fosse inferiore al 75% non sarebbe giustificato proseguire lo studio di questa modalità terapeutica, si vuole inoltre minimizzare il rischio di abbandonare la radioterapia con ioni carbonio quale trattamento promettente se il tasso reale di assenza di tossicità G4 fosse superiore al 99% (p0 = 75%, pA = 99%). Il trial testerà quindi l'ipotesi nulla, ossia che il tasso assenza di tossicità G4 sia inferiore al 75% (H0: P <75%) contro l'ipotesi alternativa che esso sia superiore al 99% (H1: P > 99%). Con un campione di 15 pazienti ed utilizzando la distribuzione binomiale esatta si calcola un valore di cut-off per la valutazione della tossicità G4 a 1 paziente su 15 (non più di 1 paziente con tossicità G4 durante il trattamento). Con tale cut-off il rischio di commettere un errore di tipo I è inferiore al 2% ($\alpha = 0.0134$). In altre parole il rischio di accettare l'ipotesi alternativa mentre in realtà è vera l'ipotesi nulla, ossia il rischio di concludere che la radioterapia con ioni carbonio è sicura quando invece il suo reale tasso di tossicità G4 è superiore al 75% sarà inferiore al 2%. Per contro il rischio di commettere un errore di tipo II sarà inferiore al15% ($1-\beta = 0.86$). In altre parole il rischio di accettare l'ipotesi nulla mentre in realtà è vera l'ipotesi alternativa, ossia il rischio di concludere che la radioterapia con ioni carbonio non è sicura quando invece il suo reale tasso di tossicità G4 è inferiore al 1% sarà inferiore al 15%.

12. GESTIONE DEI DATI

Tutti i dati dello studio, clinici, di laboratorio e dosimetrici saranno accessibili esclusivamente agli sperimentatori e alle altre figure coinvolte nello studio e specificamente autorizzate (fisici medici, radiobiologi, data manager, infermiere, statistico medico) ciascuno per gli ambiti in cui sarà chiamato ad operare nella sperimentazione. Ciascuno sperimentatore sarà responsabile dei dati relativi ai pazienti da lui arruolati nello studio assicurandosi che le schede raccolta dati siano completate in tutte le loro parti in modo corretto e che le voci inserite siano coerenti ai dati di origine.

12.1 Raccolta dei Dati

Successivamente alla compilazione delle schede raccolta dati cartacee, i dati (esami di stadiazione, piano di cura, imaging di verifica del posizionamento, visite in corso di trattamento, esami ematochimici) verranno archiviati in formato elettronico mediante il software di gestione informativa del CNAO (MOSAIQ). La documentazione specifica riguardo l'arruolamento del paziente verrà conservata anche in formato cartaceo fino alla conclusione dello studio e all'elaborazione dei dati di studio.

Un ulteriore controllo delle schede verrà fatta prima di procedere all'analisi dei dati raccolti. Eventuali dati mancanti o incongruenze riscontrate saranno segnalate all'investigatore che ha arruolato il paziente. Quest'ultimo provvederà personalmente al completamento o alla correzione. Se non saranno identificate modifiche da apportare alla banca dati, questa sarà dichiarata chiusa e pronta da utilizzare per l'analisi statistica.

12.2 Archiviazione dei dati

Sulla base della normative italiana, che ha prescritto che le cartelle cliniche vadano conservate illimitatamente, in qualità di atto ufficiale indispensabile a garantire la certezza del diritto (circolare n. 900/1986), dati clinici della sperimentazione dovranno essere tenuti in archivio.

La conservazione andrà effettuata dapprima in un archivio corrente e successivamente, trascorso un quarantennio in una separata sezione d'archivio, istituita da CNAO ai sensi dell'art. 30 DPR 30.6.1963 n 1409.

La lista di identificazione dei soggetti partecipanti allo studio verrà archiviata insieme al resto dei dati clinici del protocollo.

13. ASPETTI ETICI E LEGALI

13.1 Normativa di riferimento

Il presente protocollo di studio per ciò che concerne le procedure, la documentazione, il rigore scientifico è stato strutturato in linea con i principi descritti nella normativa UNI ISO 14155 e 14971 relativa alla sperimentazione su uomini di dispositivi medici e sulla base dei principi etici descritti nella Dichiarazione di Helsinki (2008 Version of the Declaration of Helsinki, 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008).

Il protocollo di studio verrà sottoposto al Comitato Etico per l'approvazione ultima. L'arruolamento dei pazienti non sarà avviato prima di aver ricevuto il consenso scritto da parte del Comitato Etico.

13.2 Informativa al paziente e Consenso Informato

Il medico radioterapista spiegherà al paziente tutti i dettagli relativi al trial clinico e alle modalità di svolgimento di questo, ed in relazione alla sede e alla tipologia della lesione da irradiare, deluciderà i rischi ed i benefici del trattamento proposto. In aggiunta a questo consegnerà al paziente un modulo informativo con la descrizione accurata ed estesa della natura e degli intenti del trattamento proposto, delle metodiche di svolgimento e degli effetti collaterali attesi a breve e lungo termine. Tale modulo verrà lasciato al paziente, che avrà la possibilità di leggerlo con calma e di conoscere ogni aspetto relativo al trattamento prima che questo abbia inizio e possa dare un consenso pienamente informato.

Successivamente il paziente potrà porre al medico tutte le domande che riterrà necessarie per una piena comprensione del tipo di trattamento cui sarà sottoposto quindi consegnerà il modulo di consenso informato firmato.

La firma dovrà essere quella dell'interessato. Nel caso ciò non sia possibile, andrà specificato per iscritto la qualifica del firmatario che deve rientrare tra una delle seguenti categorie: chi esercita la patria potestà, il tutore o curatore, il parente più prossimo. Il firmatario verrà informato riguardo lo scopo e i limiti della procedura o del trattamento.

La modalità di comunicazione col paziente (o col firmatario) sarà modulata in base al livello culturale del singolo, in ogni caso il medico radioterapista si accerterà che il paziente abbia compreso in dettaglio quanto esposto e firmerà egli stesso tale modulo.

Una copia del modulo di consenso informato verrà archiviata con la documentazione del paziente, una copia rimarrà al paziente.

Qualora, in corso di pianificazione dosimetrica del trattamento, emergesse il rischio di potenziali ulteriori effetti collaterali non preliminarmente discussi col paziente, il medico radioterapista provvederà ad aggiungere tali specifiche sul modulo di consenso nella sezione "osservazioni" e a darne informazione al paziente per ottenere dallo stesso la conferma definitiva del consenso precedentemente espresso.

Sarà comunicata ai pazienti inclusi nello studio la possibilità/libertà di uscire dallo studio in ogni momento. In tal caso il medico radioterapista proporrà al paziente la migliore terapia disponibile.

13.3 Trattamento dei dati personali e tutela della privacy

Contestualmente al consenso informato verrà richiesta con apposito modulo l'autorizzazione al trattamento dei dati personali. In particolare, il paziente dichiarerà di autorizzare i medici ed il personale dell'Unità di Radioterapia del CNAO a raccogliere e trattare i dati personali e i suoi dati sensibili, ad inserirli in archivi cartacei e magnetici, ad impiegarli per studi statistici e per comunicazioni, relazioni e pubblicazioni a carattere esclusivamente scientifico senza alcuna riserva, ai sensi Decreto Legge (DL) del 30/06/2003 N°196. La firma dovrà essere quella dell'interessato. Nel caso ciò non sia possibile, andrà specificato per iscritto la qualifica del firmatario che deve rientrare tra una delle seguenti categorie: chi esercita la patria potestà, il tutore o curatore, il parente più prossimo. Il firmatario verrà informato riguardo lo scopo ed i limiti della procedura o del trattamento.

Il modulo, che include un apposito spazio per la dichiarazione scritta del consenso per il trattamento dei dati personali e che dovrà essere preventivamente notificato al Comitato Etico di riferimento, verrà proposto al paziente unitamente all'informativa per la partecipazione allo studio. Ogni eventuale modifica successiva di questo modulo dovrà essere comunicata al Comitato Etico.

In particolare, il paziente dovrà essere informato relativamente al trattamento dei suoi dati clinici, compresa la cartella clinica, nel corso della conduzione dello studio.

Tutti i dati personali verranno archiviati ed utilizzati esclusivamente per le finalità scientifiche descritte nel protocollo. Le comunicazioni a congressi e su pubblicazioni

scientifiche verranno fatti previa anonimizzazione dell'identità dei soggetti partecipanti allo studio. I paziente arruolati avranno in ogni momento la possibilità di accesso ai dati relativi al loro caso.

Durante la sperimentazione clinica, i pazienti saranno identificati unicamente tramite un codice di identificazione individuale (ID). I risultati dello studio saranno archiviati in forma elettronica e cartacea in accordo con le normativa sulla privacy in materia di dati personali e verranno trattati con la massima riservatezza. Al fine di evitare la diffusione di tali dati procedure organizzative (es. password di accesso al solo personale coinvolto nella sperimentazione) saranno osservate per prevenire la distribuzione dei dati a persone non autorizzate. Il ricercatore sarà in possesso dell'elenco dei nomi dei pazienti con i relativi codici ID di identificazione.

13.4 Responsabilità dello sperimentatore

Il ricercatore principale deve garantire che tutte le persone che prendono parte alla sperimentazione siano adeguatamente informate sul protocollo, su eventuali modifiche apportate al protocollo, in corso d'opera. Il ricercatore principale stilerà un elenco di ricercatori e di personale adeguatamente qualificato a cui lui abbia delegato specifici compiti nel corso dello studio.

13.5 Informazione continua al Comitato Etico di riferimento

Il CE di riferimento dovrà essere informato di tutti i presunti gravi effetti collaterali inattesi e di tutti gli eventi avversi seri correlati alle procedure e alla terapia, che comportino la morte o rappresentino un pericolo per la vita del paziente in corso di studio.

13.6 Aspetti assicurativi

Lo sponsor dello studio (CNAO) stipulerà un contratto per una polizza assicurativa specifica a copertura delle attività previste nell'ambito del presente studio.

14. ASSICURAZIONE DI QUALITÀ

14.1 Comitato Esecutivo dello studio

Il Comitato Esecutivo dello studio sarà composto da tutti i medici sperimentatori. Lo sperimentatore Principale potrà nominare nuovi membri del Comitato Esecutivo dandone opportuna e tempestiva comunicazione al Comitato Etico.

Il Comitato Esecutivo dello studio avrà il compito di monitorare il reclutamento dei pazienti nello studio, di verificare settimanalmente che lo studio sia conforme al piano di indagine clinica, che i dati raccolti nelle schede raccolta dati siano completi, tempestivamente registrati e coerenti con i dati originali, che siano seguite le procedure descritte nel presente protocollo in termini di tempi e modalità.

Avrà inoltre il compito di segnalare al Comitato Etico l'eventuale insorgenza di eventi avversi severi che possano portare alla conclusione anticipata dello studio.

Lo scopo del comitato sarà quello di garantire l'etica del processo e la tutela degli interessi di sicurezza dei pazienti arruolati.

14.2 Emendamenti al presente protocollo

Qualora nel corso dell'esecuzione del presente trial dovesse emergere la necessità di apportare modifiche al presente protocollo (per l' emergere di nuove conoscenze, a seguito dei dati clinici preliminari sui pazienti trattati, sulla base della disponibilità di nuove tecniche terapeutiche o diagnostiche, ecc…), il Comitato Esecutivo avrà la possibilità di proporre tali modifiche sulla base di quanto stabilito dal Decreto legislativo n. 211/03 facendone specifica richiesta al Comitato Etico e al Ministero della salute mediante apposito modulo. Le procedure saranno differenti a seconda del tipo di emendamento proposto.

14.2.1 Emendamenti sostanziali

Si definiscono sostanziali quegli emendamenti al protocollo che risultino significativi rispetto al protocollo in particolare ove possano influire:

1. sulla sicurezza dei soggetti sottoposti alla sperimentazione e sulla natura “etica” dello studio;
2. sul valore scientifico dello studio;
3. sulla conduzione e la gestione dello studio;
4. sulla qualità o la sicurezza del dispositivo medico.

Il promotore potrà applicare un emendamento sostanziale qualora il Comitato Etico abbia espresso parere favorevole.

14.2.2 Tempistica per il rilascio dell'autorizzazione all'emendamento

Qualora il Comitato Etico competente abbia espresso parere favorevole entro lo stesso periodo, il promotore potrà mettere in atto l'emendamento.

14.2.3 Emendamenti non sostanziali:

Si intendono non sostanziali (o marginali) tutte le modifiche al protocollo che non risultino vincolanti ai fini della sicurezza dei pazienti,della qualità e sicurezza del dispositivo, del rispetto dell’eticità dello studio, che non incidano sul valore scientifico dello studio, né sulla modalità di gestione dello stesso.

Gli emendamenti non sostanziali dovranno essere semplicemente notificati al Comitato Etico; dovranno essere registrati e resi disponibili su richiesta in caso di eventuali ispezioni.

15. BIBLIOGRAFIA

1. Wong RK, Berry S, Spithoff K, Simunovic M, Chan K, Agboola O et al. Preoperative or postoperative therapy for stage II or III rectal cancer: an updated practice guideline. *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)* 2010;22:265-71.
2. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N.Engl.J.Med.* 2004;351:1731-40.
3. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N.Engl.J.Med.*1997;336:980-7.
4. Local recurrence rate in a randomised multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. Swedish Rectal Cancer Trial. *Eur.J.Surg.* 1996;162:397-402.
5. Initial report from a Swedish multicentre study examining the role of preoperative irradiation in the treatment of patients with resectable rectal carcinoma. Swedish Rectal Cancer Trial. *Br.J.Surg.* 1993;80:1333-6.
6. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N.Engl.J.Med.* 2001;345:638-46.
7. Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Steup WH, Taat CW, Rutten HJ, Wiggers T et al. Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer. Prospective randomised trial with standard operative and histopathological techniques. Dutch ColoRectal Cancer Group. *Eur.J.Surg.* 1999;165:410-20.
8. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373:821-8.
9. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811-20.
10. Heald RJ. Total mesorectal exsicion (TME). *Acta Chir Iugosl.* 2000;47:17-8.
11. Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Steup WH, Taat CW, Rutten HJ, Wiggers T et al. Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer. Prospective randomised trial with standard operative and histopathological techniques. Dutch ColoRectal Cancer Group. *Eur.J.Surg.* 1999;165:410-20.
12. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T et al. The TME trial after a median followup of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann.Surg.* 2007;246:693-701.
13. Engenhart-Cabillic R, Debus J, Prott FJ, Potter R, Hover KH, Breteau N et al. Use of neutron therapy in the management of locally advanced nonresectable primary or recurrent rectal cancer. *Recent Results Cancer Res.* 1998;150:113-24.
14. Prott FJ, Potter R, Preusser P, Micke O, Schouwink A, Willich N. [Results of the treatment with fast neutrons (d.T 13 MeV) in recurrent rectal carcinoma]. *Strahlenther.Onkol.* 1997;173:316-22.

15. Combs SE, Nikoghosyan A, Jaekel O, Karger CP, Haberer T, Munter MW et al. Carbon ion radiotherapy for pediatric patients and young adults treated for tumors of the skull base. *Cancer* 2009;115:1348-55.
16. Schulz-Ertner D, Karger CP, Feuerhake A, Nikoghosyan A, Combs SE, Jakel O et al. Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2007;68:449-57.
17. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Hof H, Didinger B, Combs SE, Jakel O et al. Carbon ion radiotherapy of skull base chondrosarcomas. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2007;67:171-7.
18. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Didinger B, Munter M, Jakel O, Karger CP et al. Therapy strategies for locally advanced adenoid cystic carcinomas using modern radiation therapy techniques. *Cancer* 2005;104:338-44.
19. Schulz-Ertner D, Tsujii H. Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *J.Clin.Oncol.* 2007;25:953-64.
20. Tsujii H, Mizoe JE, Kamada T, Baba M, Kato S, Kato H et al. Overview of clinical experiences on carbon ion radiotherapy at NIRS. *Radiother.Oncol.* 2004;73 Suppl 2:S41-S49.
21. Tsujii H, Mizoe JE, Kamada T, Baba M, Kato S, Kato H et al. Overview of clinical experiences on carbon ion radiotherapy at NIRS. *Radiother.Oncol.* 2004;73 Suppl 2:S41-S49.
22. Schulz-Ertner D, Tsujii H. Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *J.Clin.Oncol.* 2007;25:953-64.
23. Combs SE, Hartmann C, Nikoghosyan A, Jakel O, Karger CP, Haberer T et al. Carbon ion radiation therapy for high-risk meningiomas. *Radiother.Oncol.* 2010;95:54-9.
24. Combs SE, Nikoghosyan A, Jaekel O, Karger CP, Haberer T, Munter MW et al. Carbon ion radiotherapy for pediatric patients and young adults treated for tumors of the skull base. *Cancer* 2009;115:1348-55.
25. Schulz-Ertner D, Karger CP, Feuerhake A, Nikoghosyan A, Combs SE, Jakel O et al. Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2007;68:449-57.
26. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Hof H, Didinger B, Combs SE, Jakel O et al. Carbon ion radiotherapy of skull base chondrosarcomas. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2007;67:171-7.
27. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Didinger B, Munter M, Jakel O, Karger CP et al. Therapy strategies for locally advanced adenoid cystic carcinomas using modern radiation therapy techniques. *Cancer* 2005;104:338-44.
28. Combs SE, Jakel O, Haberer T, Debus J. Particle therapy at the Heidelberg Ion Therapy Center (HIT) – Integrated research-driven university-hospital-based radiation oncology service in Heidelberg, Germany. *Radiother.Oncol.* 2010;95:41-4.
29. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat.Oncol Biol Phys.* 1991;21:109-22.