

**Sinossi CYCLOPS**

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Promotore</b>                         | Fondazione CNAO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Titolo dello Studio</b>               | Studio clinico di fase II sulle re-irradiazione di recidive pelviche laterali di neoplasie ginecologiche (CYCLOPS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Titolo breve/ Codice dello studio</b> | CNAO 41-2020 C CYCLOPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Versione e data del Protocollo</b>    | Versione 2.0 (30/03/2021)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Registrazione dello Studio</b>        | Na                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Razionale</b>                         | <p>La maggiore parte delle recidive del carcinoma cervicale sono loco-regionali (vaginale e pelviche), mentre le ricadute a distanza sono relativamente rare e più frequenti per l'istologia adenocarcinoma. I fattori di rischio maggiormente associati alla ripresa locale di malattia sembrano essere lo stadio alla diagnosi, lo stato linfonodale, la profondità di infiltrazione stromale, lo stato dei margini nelle pazienti operate e la dose di radioterapia ricevuta. Nelle recidiva in prossimità alla parete pelvica le possibilità terapeutiche sono molto limitate e consistono essenzialmente nella chemioterapia, con o senza radioterapia. La recidiva di carcinoma vulvare è frequentemente locale o inguinale, mentre le ricadute in sede pelvica o distanza sono infrequenti. La recidiva locale è recuperabile in circa il 50% dei casi con ulteriore chirurgia e/ o radioterapia, mentre la ripresa di malattia in sede inguinale ha una prognosi pessima.</p> <p>Il trattamento standard del carcinoma ovarico recidivante è la chemioterapia, mentre la chirurgia viene riservata a casi selezionati di pazienti con ricaduta potenzialmente platino-sensibile. La radioterapia può trovare indicazione in presenza di recidiva linfonodale in pazienti oligometastatiche. Le recidive principali e di più difficile trattamento sono sicuramente quelle della cervice uterina e dell'endometrio. La scelta terapeutica nei casi di ripresa di malattia tiene in considerazione la sede, l'intervallo libero, il trattamento di I linea effettuato e la sintomatologia. La chirurgia eviscerativa, quando tecnicamente possibile e accettata dalla paziente, rimane il gold standard nelle recidive centrali. Le recidive pelviche a parete sono non operabili a meno di interventi demolitivi (emipelvectomia) e di difficile gestione radioterapica per la dose precedentemente erogata sulla pelvi. Le opzioni terapeutiche in questi casi sono la brachiterapia interstiziale, la radioterapia a fasci esterni (IMRT/SBRT) e la chemioterapia palliativa.</p> <p>Presso il NIRS (National Institute of Radiological Sciences) di Chiba, in Giappone, dal 2008 al 2016, 16 pazienti con recidiva linfonodale di neoplasia ginecologica, precedentemente irradiate, sono state trattate con adroterapia con ioni carbonio (CIRT). Il controllo locale a 3 anni complessivo è stato del 94 %, con una sopravvivenza globale a 3 anni del 74% ed una disease-free survival a 3 anni del 55%. La tolleranza al trattamento è stata soddisfacente con un solo caso di tossicità G2 per edema degli arti inferiori e 3 casi di tossicità G1 per neuropatia degli arti inferiori.</p> |

|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                 | <p>Il presente studio intende riprodurre i risultati ottenuti al NIRS, offrendo quindi la possibilità di ottenere un promettente tasso di controllo locale nelle pazienti con recidiva pelvica non centrale di neoplasia ginecologica precedente irradiate.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>Rapporto Rischio/Beneficio</b></p>        | <p>Il beneficio atteso del trattamento con ioni carbonio è il miglioramento del controllo locale con una bassa tossicità. Tale beneficio dipende dalle favorevoli caratteristiche fisiche e radiobiologiche degli ioni carbonio, anche alla luce della nota radioresistenza di questa istologia.</p> <p>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.</p>                                                   |
| <p><b>Obiettivi dello Studio</b></p>            | <p>Obiettivo generale dello studio è di valutare il tasso di controllo locale delle recidive pelviche laterali di neoplasie ginecologiche, in pazienti sottoposte a radioterapia con trattamento ioni carbonio.</p> <p>Si intende inoltre descrivere il profilo di sicurezza del trattamento con ioni carbonio.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>Endpoint</b></p>                          | <p>Endpoint primario dello studio è la stima a 1 anno del controllo locale, definito come assenza di progressione della malattia.</p> <p>Endpoint secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stima della sopravvivenza globale</li> <li>• Valutazione delle tossicità mediante l'uso della scala CTCAE v. 5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)</li> <li>• Controllo dei sintomi, attraverso la valutazione di riduzione del dolore (scala NRS) e variazione nell'uso di analgesici (aumentati/diminuiti), anche attraverso l'uso di QoL</li> <li>• Valutazione di risposta in base all'istologia (adenocarcinoma vs squamo cellulare)</li> </ul> |
| <p><b>Disegno dello Studio</b></p>              | <p>Studio interventistico, monocentrico, di fase II.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><b>Considerazioni Statistiche</b></p>        | <p>Considerando un disegno ad uno stadio di Fleming e una proporzione attesa di controllo locale a 1 anno pari a 0.80 da confrontarsi con una standard da letteratura pari a 0.65 (H0), 55 soggetti garantiscono una potenza superiore dell'80% nel rifiutare H0. Se si osserveranno almeno 42 successi H0 verrà rifiutata.</p> <p>Drop-out definito 5%</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p><b>Criteri di Inclusione/ Esclusione</b></p> | <p><i>Criteri di inclusione:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥18 anni di età</li> <li>• Indice di Karnofsky ≥ 70</li> <li>• Diagnosi istologica o radiologica di recidiva pelvica non centrale e inguinale</li> <li>• Non indicazione a chirurgia</li> <li>• Non ulteriori localizzazioni a distanza o stabilità di malattia di già noti secondarismi</li> <li>• Precedente radioterapia pelvica</li> <li>• Distanza tra tumore e tratto intestinale (intestino tenue) limitrofo ≥ 10 mm, valutata radiologicamente</li> <li>• In caso di distanza &lt; 10mm, possibilità di distanziare le anse intestinali chirurgicamente</li> </ul>                    |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• In caso di distanziatore delle anse intestinali, questo deve essere di materiale bio-compatibile (silicone, goretex), anatomico (omento, lembi muscolari) e non riassorbibile</li> <li>• Disponibilità DICOM (Digital Imaging and COmmunications in Medicine) del precedente piano di cura</li> <li>• Consenso informato scritto</li> <li>• Capacità della paziente di comprendere le caratteristiche e le conseguenze del trial clinico</li> </ul> <p><i>Criteri di esclusione:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protesi dell'anca, o protesi metalliche o qualsiasi altra condizione tale da impedire un <i>imaging</i> adeguato all'individuazione del volume bersaglio e al calcolo della dose nel piano di trattamento</li> <li>• Infiltrazione intestinale</li> <li>• Infiltrazione vescicale</li> <li>• Infiltrazione vascolare</li> <li>• Precedente terapia con farmaci anti-angiogenetici</li> <li>• Disordini psichici o di altro tipo che possono impedire la comprensione dell'informativa al paziente e la sottoscrizione del consenso informato</li> <li>• Precedente tumore invasivo, a meno di paziente libera da malattia da almeno 3 anni</li> <li>• Distanza tra tumore e tratto intestinale (intestino tenue) limitrofo &lt;10 mm valutata radiologicamente</li> <li>• Spacer con materiale riassorbibile (es: rete di vycril)</li> <li>• Impossibilità di eseguire RM</li> <li>• Mancata disponibilità del precedente piano di cura (in formato DICOM)</li> </ul> |
| <b>Numero di Partecipanti e Razionale</b> | <p>Considerando un disegno ad uno stadio di Fleming e una proporzione attesa di controllo locale a 1 anno pari a 0.80 da confrontarsi con una standard da letteratura pari a 0.65 (H0), 55 soggetti garantiscono una potenza superiore dell'80% nel rifiutare H0. Se si osserveranno almeno 42 successi H0 verrà rifiutata.</p> <p>Drop-out definito 5%</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Trattamento</b>                        | <p>CIRT: Il PTV riceverà una dose totale di 48- 52.8 GyRBE in 12 frazioni, 4 frazioni a settimana. La durata prevista del trattamento è di 3 settimane, 4 frazioni a settimana, non saranno considerati accettabili trattamenti che si prolungano oltre le 5 settimane o in cui siano somministrate meno di 6 frazioni in 14 giorni consecutivi.</p> <p>La dose limitante è la dose ricevuta dal sigma-retto, vescica e dalle anse intestinali in base al precedente trattamento radiante.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Trattamento di controllo</b>           | Non applicabile                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Procedure dello Studio</b>             | Radioterapia con ioni carbonio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Durata e Schema dello studio</b>       | Lo studio prevede una durata complessiva di 4 anni, suddivisi in 3 anni di arruolamento e 1 anno di follow-up.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Sperimentatori</b>                     | Amelia Barcellini                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Centri partecipanti</b>   | <p>Centri coinvolti:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Divisione di Ginecologia Oncologica IEO, Milano</li> <li>2. Divisione di Radioterapia Oncologica IEO, Milano</li> <li>3. Ginecologia Oncologica Istituto Nazionale dei Tumori, Milano</li> <li>4. Ginecologia Ospedale San Gerardo ASST di Monza</li> <li>5. Chirurgia Generale IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia</li> <li>6. Ginecologia Oncologica IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia</li> <li>7. Fondazione CNAO, Pavia</li> <li>8. Programma Interdipartimentale di Ginecologia Oncologica AOU Pisana</li> <li>9. Unità Operativa di Radioterapia Oncologica AOU Pisana</li> <li>10. Ginecologia Oncologica Policlinico Gemelli, Roma</li> <li>11. Radioterapia Policlinico Gemelli, Roma</li> </ol> |
| <b>Gestione dei dati</b>     | I dati saranno trattati in accordo al Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati (GDPR).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Considerazioni etiche</b> | <p>È ormai accettato che fasci di particelle al alto LET (Linear Energy Transfer) come gli ioni carbonio possono offrire un vantaggio biologico rispetto al trattamento con fotoni per neoplasie radioresistenti in virtù della loro efficacia biologica (RBE), più alta nei confronti di tumori con basso rapporto <math>\alpha/\beta</math>. Inoltre, gli ioni carbonio hanno il vantaggio fisico di un profilo invertito di deposizione di dose in profondità rispetto ai fotoni, che consente la creazione di ripidi gradienti di dose che assicurano maggior risparmio degli organi sani a rischio (OAR) vicino al target.</p> <p>Questo studio potrebbe definire una sicuro, attiva ed innovativa terapia nel trattamento di recidive pelviche laterali di neoplasie ginecologiche.</p>        |
| <b>GCP</b>                   | Lo studio sarà condotto in accordo al protocollo, alla versione attuale della Dichiarazione di Helsinki, alle ICH-GCP, alle HRA e alla normative vigente locale e alle disposizioni regolatorie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |