

MITO 26 - SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Titolo	MITO26: Studio di Fase II con Trabectedina nel trattamento del carcinosarcoma ovarico o uterino in stadio avanzato.
Coordinamento e responsabile dello studio	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Prof.ssa Domenica Lorusso
Sponsor	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
Tipologia dello studio	Fase II, a singolo braccio, multicentrico
Popolazione oggetto dello studio	Pazienti con carcinosarcoma ovarico o uterino in stadio avanzato
Razionale dello studio	<p>I carcinosarcomi (noti anche come tumori mülleriani maligni) sono tumori epiteliali rari e altamente aggressivi che contengono sia elementi maligni carcinomatosi che sarcomatosi. Lo stadio della malattia rappresenta il fattore prognostico più significativo.</p> <p>La prognosi per la malattia in stadio precoce è scarsa con un alto rischio di recidive, sia locali che distanti, che si verificano entro 1 anno dalla diagnosi.</p> <p>Il tempo di sopravvivenza delle pazienti affette da carcinosarcoma uterino (UC) o ovarico (OC) in stadio avanzato è inferiore rispetto alla sopravvivenza delle pazienti con istologia endometrioide o di alto grado sierosa.</p> <p>Nessun miglioramento nei tassi di sopravvivenza è stato osservato negli ultimi decenni con una sopravvivenza mediana complessiva inferiore a 2 anni. Attualmente non ci sono dati chiare per stabilire linee guida per il trattamento dei carcinosarcomi.</p> <p>Per i carcinosarcomi uterini, si raccomanda un approccio globale che comprende la chirurgia completa seguita da chemioterapia sistemica, sia in pazienti con malattia in fase iniziale che avanzata.</p> <p>Per i carcinosarcomi ovarici e per gli altri tumori epiteliali ovarici, lo standard di trattamento rimane la chirurgia citoreducente seguita, anche in fase precoce, dalla chemioterapia a base di platino, di solito carboplatino-paclitaxel.</p>

La radioterapia adiuvante, sebbene aumenti il controllo locale nel carcinosarcoma uterino, non porta alcun beneficio dimostrabile in termini di sopravvivenza generale o di sopravvivenza libera da progressione.

Il platino rappresenta tradizionalmente il gold standard della terapia e i trattamenti a base di platino continuano a rappresentare la chemioterapia raccomandata.

Diversi studi di fase II hanno valutato l'efficacia e la tossicità della Trabectedina come agente singolo in pazienti con AOC (Carcinoma ovarico avanzato) recidivante precedentemente trattato con terapia a base di platino.

Questi studi riportano un tasso di risposta compreso tra 26 e 43% nella recidiva di cancro ovarico sensibile al platino con una sopravvivenza libera da progressione mediana di 5 mesi in pazienti fortemente pre-trattati.

La Trabectedina è stata approvata per il trattamento dei sarcomi dei tessuti molli e, in combinazione con la doxorubicina liposomica pegilata, per il trattamento del carcinoma ovarico platino sensibile.

Data l'attività segnalata della Trabectedina sia sui tessuti epiteliali che su quelli sarcomatosi, si ritiene interessante valutare l'attività della Trabectedina nei carcinosarcomi uterini e ovarici.

La Trabectedina, legandosi al solco minore del DNA, innesca una cascata di eventi in grado di bloccare l'attivazione trascrizionale di un sottoinsieme di geni inducibili senza influire sulla loro espressione costitutiva: fattori di trascrizione, proteine leganti il DNA e coinvolte nella riparazione del danno, con conseguente alterazione del ciclo cellulare. È stato dimostrato, che la Trabectedina presenti un'attività antiproliferativa in vitro ed in vivo, su una serie di linee cellulari tumorali umane, inclusi tumori maligni come il sarcoma, il tumore al seno, al polmone non a piccole cellule, all'ovaio ed il melanoma.

	<p>Studi in vitro sul ciclo cellulare delle cellule tumorali hanno rivelato che la Trabectedina diminuisce il tasso di progressione attraverso le fasi S-G2 e provoca un blocco prolungato in G2 / M a concentrazioni biologicamente rilevanti (20-80 nM). Questi blocchi del ciclo cellulare sono indipendenti dalla p53 e portano ad una forte risposta apoptotica.</p> <p>Più recentemente sono stati identificati altri meccanismi d'azione della Trabectedina: nei tessuti tumorali sono presenti in gran numero macrofagi associati al tumore (TAM), cellule chiave dell'infiammazione correlata al cancro e recenti evidenze suggeriscono che, in pazienti sottoposti a terapia a base di Trabectedina si verifica la deplezione monocitaria di fagociti selettivi.</p> <p>Queste scoperte mettono in luce inaspettate proprietà di questo agente antitumorale e aprono prospettive interessanti per lo sfruttamento di questa proprietà in contesti terapeutici.</p>
Disegno dello studio	Studio di Fase II multicentrico, a singolo braccio, in aperto, con Trabectedina nel trattamento del carcinosarcoma ovarico o uterino in stadio avanzato.
Centri implicati nello studio	20 centri italiani
Criteri di inclusione	<ul style="list-style-type: none"> - Recidiva di carcinosarcoma ovarico o uterino stadio I-IV, non suscettibili di intervento chirurgico o radioterapia, istologicamente documentato. - Non più di due precedenti linee di chemioterapia - Performance status 0-2 (ECOG) - Pazienti con età ≥ 18 anni - Malattia misurabile - Aspettativa di vita di almeno 3 mesi - Adeguate funzionalità d'organo, definite come di seguito: <ul style="list-style-type: none"> - Emopoietica; Neutrofili in valore assoluto $\geq 1,500/\text{mm}^3$; - Piastrine $\geq 100,000/\text{mm}^3$; Emoglobina ≥ 9 g/dl

	<ul style="list-style-type: none"> - Epatica; AST e ALT $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (upper limit normal)*; Fosfatasi Alcalina $\leq 2.5 \times \text{ULN}^*$; Bilirubina $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ N.B.: * $\leq 3 \times \text{ULN}$ se presenza di metastasi epatiche - Renale; Creatinine Clearance $\geq 45 \text{ ml/min}$ o Creatinina sierica $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ - Albumina $\geq 3.0 \text{ g/dL}$ - È consentito un precedente trattamento di radioterapia per carcinosarcoma uterino - Nessuna altra malignità di rilevanza prognostica negli ultimi 3 anni, fatta eccezione per melanoma in situ - Firma del consenso informato
<p>Criteri di esclusione</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Più di due precedenti linee di chemioterapia - Lesioni tumorali singole e precedentemente irradiate - Gravidanza (le pazienti potenzialmente fertili devono evitare una gravidanza durante tutta la durata dello studio e per almeno 3 mesi successivi alla fine del trattamento ed effettuare un test di gravidanza su siero negativo) - Infezioni attive che richiedono antibiotici - Neuropatia periferica sintomatica > grado 2 in accordo ai criteri NCI (Common Toxicity Criteria) - Insufficienza cardiaca congestizia o angina pectoris anche se medicalmente controllate. Precedente storia di infarto miocardico nell'anno precedente l'ingresso in studio, ipertensione non controllata ad alto rischio o aritmia. - Instabile o grave condizione medica, che a giudizio dello sperimentatore, potrebbe interferire con il raggiungimento degli obiettivi dello studio - Condizioni psicologiche o sociologiche, disturbi da dipendenza o problemi familiari, che ostacolano la compliance al protocollo

Obiettivo primario	<p>Valutare l'attività della Trabectedina in termini di risposta secondo RECIST versione 1.1 (Risposta Completa e parziale [CR + PR]) nelle pazienti con carcinosarcoma ovarico o uterino in stadio avanzato.</p>
Obiettivi secondari	<ul style="list-style-type: none"> • Sopravvivenza libera da progressione [la diagnosi di progressione sarà valutata secondo criteri radiologici; un solo aumento di CA-125 (secondo i criteri di progressione GCIG) non sarà considerata come progressione di malattia, senza una conferma radiologica di progressione] • Sopravvivenza Globale • Durata della risposta • Profilo di tossicità del farmaco nella popolazione di pazienti.
Durata dello studio	<p>I pazienti riceveranno Trabectedina fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. La risposta alla malattia sarà valutata ogni nove settimane.</p> <p>Attivazione dello studio: 22 Febbraio 2017</p> <p>Ultimo paziente arruolato: 14 Novembre 2019</p> <p>Fine studio prevista: Marzo 2021</p>