

Versione 24.08.2006

PROTOCOLLO DI STUDIO

IRMA

**CARCINOMA DELLA MAMMELLA A BASSO RISCHIO DI RECIDIVA LOCALE:
IRRADIAZIONE PARZIALE E ACCELERATA CON RADIOTERAPIA
CONFORMAZIONALE TRIDIMENSIONALE (3D-CRT) VS. RADIOTERAPIA STANDARD
DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA (STUDIO DI FASE III)**

**UNITA' OPERATIVE PROPONENTI: UU.OO. DI RADIOTERAPIA DI BOLOGNA
AOSP, BOLOGNA AUSL, FERRARA, FORLÌ, MODENA, PARMA, PIACENZA,
RAVENNA, REGGIO EMILIA, RIMINI**

**SPERIMENTATORI : L. ARMAROLI, E. BARBIERI, F. BERTONI, L. BUSUTTI, F.
CARTEI, E. EMILIANI , G. FREZZA, M. FUMAGALLI , M. GIANNINI, F. PERINI,
M. VANZO**

ESTENSORI DEL PROTOCOLLO: G.FREZZA, F.BERTONI

SEDE DEL DATA CENTER

**Ufficio sperimentazioni cliniche, Dipartimento Integrato di Oncologia ed Ematologia,
Azienda Ospedaliera Policlinico, Università degli Studi di Modena di Reggio Emilia**

R. D'Amico, G. Gordana, R. Vicini

Tel. 059 4223865

damico.roberto@unimore.it

CENTRO COORDINATORE:

**U.O. Radioterapia Oncologia - Ufficio sperimentazioni cliniche, Dipartimento
Integrato di Oncologia ed Ematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di
Modena .**

MEMBRI DELLO STEERING COMMITTEE DEL COMITATO SCIENTIFICO E DEL COMITATO DI MONITORAGGIO

Steering Commette:

G. Frezza
A. Martoni
M. Taffurelli
R. D'Amico
M. Pajusco
P. Chiovati
V. Eusebi

Comitato scientifico:

L. Armaroli
E. Barbieri
F. Bertoni
L. Busutti
F. Cartei
E. Emiliani
G. Frezza
M. Fumagalli
M. Giannini
F. Perini
M. Vanzo
A. Liberati
D. Amadori
G. Natalini

Comitato di monitoraggio:

B. Gallo
V. Torri
R. Fossati
R. Orecchia
M. Valli

CENTRI PARTECIPANTI

UU.OO. DI RADIOTERAPIA DI:

Bologna Aosp

Bologna Ausl

Ferrara

Forlì

Modena

Parma

Piacenza

Ravenna

Reggio Emilia

Rimini

INDICE

1. Schema e sinossi
2. Introduzione
 - 2.1 *Chirurgia mammaria conservativa e radioterapia*
 - 2.2 *Razionale della irradiazione parziale della mammella*
 - 2.3 *Modalità di irradiazione parziale della mammella*
3. Obbiettivi dello studio
4. Criteri di eleggibilità
5. Criteri di esclusione
6. Valutazioni pre-trattamento
7. Radioterapia
 - 7.1 *Fasi del programma di implementazione della tecnica di irradiazione con 3D-CRT*
 - 7.2 *Piano di cura, simulazione e tecnica di trattamento*
 - 7.3 *“Dose constraints”*
 - 7.4 *Controlli di qualità*
8. Valutazione delle pazienti
 - 8.1 *Calendario delle valutazioni*
 - 8.2 *Criteri clinici di efficacia del trattamento*
 - 8.3 *Valutazione effetti collaterali, sequele e complicanze*
 - 8.4 *Criteri clinici di efficacia del trattament*
9. Reclutamento previsto e considerazioni statistiche
10. Procedure di randomizzazione
11. Comitati etici
12. Norme per la pubblicazione
- 13. Sottoprogetti**
14. Bibliografia
15. Appendice I – Classificazione degli interventi chirurgici per il carcinoma della mammella (FONCaM)
16. Appendice II – Modulo Informativo e Consenso informato
 - Allegato I – RTOG “Late Radiation Morbidity Scoring Criteria”
 - Allegato II – Controlli di qualità

1. SCHEMA E SINOSI

SCHEMA

CHIRURGIA

Chirurgia conservativa (inclusa ampia resezione mammaria e nodulectomia + biopsia del linfonodo sentinella e/o dissezione ascellare)

VALUTAZIONE CRITERI DI ELEGGIBILITA' (Capitolo 4)

ARRUOLAMENTO E CONSENSO INFORMATO (Appendice II)

STRATIFICAZIONE per T e N

RANDOMIZZAZIONE (Capitolo 10)

TRATTAMENTO

RADIOTERAPIA:

- **Braccio sperimentale** 38.5 Gy totali in 10 frazioni (3.85 Gy per frazione), 2 volte al giorno con un intervallo di almeno 6 ore tra le due frazioni, per 5 giorni lavorativi consecutivi.
- **Braccio di controllo** 50.0 Gy in 25 frazioni (2 Gy per frazione), 1 volta al giorno per 5 giorni alla settimana.

TERAPIA MEDICA

Nelle pazienti sottoposte a chemioterapia la radioterapia deve iniziare almeno 2 settimane dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia e non oltre 5 settimane dal termine di essa. La TERAPIA ENDOCRINA (tamoxifene, inibitori dell'aromatasi) può essere somministrata contemporaneamente alla radioterapia

FOLLOW-UP

SINOSI DELLO STUDIO

Titolo del protocollo

Protocollo di studio IRMA: carcinoma della mammella a basso rischio di recidiva locale: irradiazione parziale e accelerata con radioterapia conformazionale tridimensionale (3d-crt) vs. radioterapia standard dopo chirurgia conservativa (studio di fase iii).

Sponsor dello studio

Il presente studio è stato disegnato e messo a punto all'interno del programma Ricerca e Innovazione Emilia Romagna (PRI ER). Lo studio non ha sponsor commerciali e ricade nella casistica degli studi indipendenti previsti dal D.M 17.12.2005. Il programma PRI ER garantirà un contributo allo studio per i primi tre anni di reclutamento attraverso il Fondo regionale per l'Innovazione, per la copertura dei costi di coordinamento e data management sostenuti dal Centro Coordinatore.

Obiettivi primari

Lo studio si propone di valutare se l'irradiazione parziale ipofrazionata ed accelerata della sola cavità chirurgica, nelle pazienti affette da carcinoma della mammella a basso rischio di ricaduta locale sottoposte a chirurgia conservativa, non è inferiore all'irradiazione postoperatoria con frazionamento convenzionale dell'intera mammella per quanto riguarda il controllo locale (incidenza di recidive ipsilaterali come primo evento).

Obiettivi secondari

Confrontare le sopravvivenze globali, libere da recidive locoregionali (fatta eccezione per i tumori controlaterali e i secondi tumori), libere da ricadute a distanza (fatta eccezione per le ricadute locali o regionali o nella mammella controlaterale) nelle pazienti trattate con radioterapia convenzionale e irradiazione parziale accelerata.

Valutare se l'irradiazione parziale accelerata offre risultati cosmetici, tossicità acute comparabili rispetto all'irradiazione convenzionale.

Lo studio prevede inoltre l'attivazione di due sottoprogetti che riguardano l'impatto economico-organizzativo del trattamento e la sua influenza sulla qualità di vita e sfera psico-sociale del paziente (vedi sottoprogetti).

Eventuale collegamento con altri studi nazionali ed internazionali

Sono attualmente in corso studi analoghi che tuttavia valutano diverse modalità d'irradiazione parziale.

Disegno dello studio

Studio randomizzato controllato di fase III multicentrico in aperto di non inferiorità.

Numero dei centri e dei casi

Partecipano allo studio 9 centri di radioterapia dell'Emilia Romagna ed è previsto un arruolamento di 3302 pazienti.

Popolazione target dello studio

Donne di età ≥ 49 anni, ECOG 0-2, sottoposte a chirurgia mammaria conservativa per carcinoma della mammella invasivo, pT 1-2 (< 3 cm di diametro) pN0-N1 M0, unifocale,

marginari di resezione istologicamente negativi (≥ 2 mm) al primo intervento o dopo successivo ampliamento.

Durata del reclutamento e della osservazione successiva

Sono previsti un reclutamento di 3 anni e un periodo di osservazione di 5 anni per una durata complessiva dello studio di 8 anni.

Criteri di eleggibilità (inclusione)

- Carcinoma della mammella invasivo confermato istologicamente
- pT 1-2 (< 3 cm di diametro) pN0-N1 M0 secondo la classificazione TNM
- Malattia unifocale (confermata radiologicamente e istologicamente)
- Istotipi eleggibili: tutti fatta eccezione per gli istotipi non epiteliali (linfoma, sarcoma)
- Stato recettoriale ormonale: indifferente
- Pazienti sottoposte a chirurgia mammaria conservativa per neoplasie di diametro < 3 cm ed a biopsia del linfonodo sentinella o a dissezione ascellare di prima istanza.
- Margini della resezione mammaria istologicamente negativi (≥ 2 mm) al primo intervento o dopo successivo ampliamento
- Conferma radiologica del pezzo operatorio dell'inclusione delle lesioni occulte e/o delle microcalcificazioni qualora presenti nella mammografia eseguita pre-intervento
- Posizionamento di 3-6 clips metalliche, o comunque di un numero adeguato a delineare l'area di exeresi chirurgica (letto tumorale)
- Devono essere trascorse almeno due settimane dalla fine della chemioterapia qualora questa venga somministrata prima della radioterapia
- Non deve essere eseguita alcuna chemioterapia durante e per almeno due settimane dopo il completamento della radioterapia
- Ammessa terapia con tamoxifene o inibitori dell'aromatasi concomitante
- Età ≥ 49 anni
- Sesso: femminile
- Stato menopausale: non specificato
- Performance status: 0-2 secondo ECOG
- Aspettativa di vita: almeno 5 anni
- Consenso informato: si
- Contraccezione non ormonale nelle pazienti fertili
- Pazienti tecnicamente eleggibili per una radioterapia (vedi paragrafo 7.2)

Criteri di esclusione

- Carcinoma in situ (CLIS e DCIS)
- Neoplasie mammarie non epiteliali (sarcoma, linfoma etc.)
- Micro/macrometastasi in > 3 linfonodi ascellari; micro/macrometastasi nei linfonodi mammari interni e/o sovra e sottoclaveari
- Carcinomi multicentrici (lesioni in diversi quadranti della mammella o nello stesso quadrante ma separate da almeno 4 cm) o lesioni clinicamente o radiologicamente sospette nella mammella ipsilaterale), a meno che la natura tumorale non sia stata esclusa mediante prelievo bioptico o agoaspirato.
- Linfonodi palpabili o radiologicamente sospetti in sede: ascellare controlaterale, sopra e infraclavicolare, mammaria interna (a meno che non ne sia stata esclusa la natura tumorale mediante prelievo bioptico o agoaspirato)
- Trattamenti per precedenti carcinomi mammari controlaterali o ipsilaterali
- Malattia di Paget del capezzolo
- Coinvolgimento cutaneo di malattia, indipendentemente dal diametro tumorale

- Metastasi a distanza
- Pregressi trattamenti radianti sulla regione toracica
- Pregressa chemioterapia neoadiuvante
- Malattie del collagene (lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, dermatomiosite)
- Altre condizioni patologiche che limitino l'aspettativa di vita a < 5 anni
- Malattie psichiatriche o di altra natura che precludano di fornire un consenso informato al trattamento
- Altre neoplasie negli ultimi 5 anni ad eccezione dei tumori della cute a parte il melanoma e le lesioni squamose intraepiteliali (SIL) della cervice uterina
- Gravidanza e allattamento

Trattamento

Le pazienti saranno randomizzate per ricevere uno dei seguenti trattamenti:

Braccio sperimentale 38.5 Gy totali in 10 frazioni (3.85 Gy per frazione), 2 volte al giorno con un intervallo di almeno 6 ore tra le due frazioni, per 5 giorni lavorativi consecutivi.

Braccio di controllo 50.0 Gy in 25 frazioni (2 Gy per frazione), 1 volta al giorno per 5 giorni alla settimana.

Endpoints

Primario: sopravvivenza libera da ricaduta locale ipsilaterale come primo evento

Secondari: sopravvivenza globale, libere da recidive locoregionali, libere da ricadute a distanza, tossicità acute e tardive (RTOG) e risultato cosmetico

Programma di valutazione e di follow up

Sono previste visite di controllo durante la radioterapia, a fine trattamento, a 6 settimane, 3-6-12 mesi a partire dal termine della radioterapia e poi una volta all'anno fino alla conclusione del 5 anno.

Analisi dei dati

L'irradiazione parziale sarà considerata non inferiore a quella standard se l'estremo superiore dell'intervallo di confidenza dell'HR al 95% (ad una coda) non supererà il valore stabilito di 1.5

Lo studio è stato dimensionato rispetto al tasso di recidive mammarie locali ipsilaterali come primo evento a 5 anni e nell'ipotesi che tale tasso nel gruppo di terapia standard sia del 4%, accettando come Hazard Ratio massimo inferiore a 1.5 ed errore α e β pari rispettivamente a 0,05 e 0,10 e test ad una coda.

Le sopravvivenze saranno calcolate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. L'hazard ratio (HR) sarà calcolato utilizzando il modello di Cox e verrà riportato il suo intervallo di confidenza al 95 %.

E' prevista una commissione indipendente (comitato di monitoraggio) per il controllo dei dati e le relative valutazioni scientifiche che si riunirà periodicamente. La commissione costituita da membri indipendenti riceverà resoconti periodici dal parte del data center e provvederà ad inviare i propri commenti e raccomandazioni al Comitato direttivo e al Comitato scientifico dello studi.

Il comitato di monitoraggio stabilirà in base alle analisi ad interim relative agli eventi osservati sia riguardo gli endpoint primari che secondari l'eventuale interruzione precoce dello studio.

Aspetti etici e consenso informato

Per la partecipazione allo studio è previsto un consenso informato appositamente redatto e sottoposto all'approvazione dei Comitati Etici.

Lo studio clinico sarà condotto secondo i principi etici della Dichiarazione di Helsinki, le linee guida di GCP, le leggi e attività regolatorie italiane per la conduzione degli studi clinici.

Prima dell'attivazione formale dello studio è prevista la sua approvazione/parere unico da parte del Comitato Etico di riferimento del gruppo proponente. I singoli sperimentatori delle diverse strutture partecipanti sono direttamente responsabili della sottomissione a approvazione del protocollo da parte dei loro Comitati Etici.

2. INTRODUZIONE

2.1 Chirurgia mammaria conservativa e radioterapia

L'associazione tra chirurgia e radioterapia costituisce lo standard nel trattamento conservativo del carcinoma della mammella. Molteplici studi clinici condotti negli ultimi 30 anni hanno consentito di giungere alla conclusione che, nei tumori di diametro inferiore a 3 cm, il trattamento conservativo della mammella offre la stessa probabilità di controllo locale di malattia rispetto alla mastectomia totale, a condizione che la chirurgia sia seguita dalla radioterapia.

La maggior parte delle linee guida suggeriscono di somministrare una dose di circa 45-50 Gy alla totalità della ghiandola mammaria; il frazionamento più correntemente utilizzato è di 1,8-2,5 Gy per seduta per un totale di 5 sedute settimanali.

La sicurezza della chirurgia conservativa seguita da radioterapia convenzionale come sopra definita è attestata da studi con oltre 20 anni di follow up ^(1,2) e da diverse metanalisi ⁽³⁾, in cui la probabilità di recidiva locale a 5 anni è dell'ordine del 4-8 %, con tassi variabili in funzione di numerosi parametri prognostici. Inoltre, è importante rilevare come in tutti gli studi la mortalità delle pazienti operate conservativamente sia sostanzialmente sovrapponibile a quella delle pazienti sottoposte a mastectomia ⁽³⁾.

Pur considerando non realistico prevedere che il 100% delle pazienti in stadio I e II sia eleggibile per chirurgia conservativa associata a radioterapia si deve prendere atto che a dispetto di questi dati scientifici e delle linee guida attualmente vigenti, la chirurgia conservativa della mammella è tuttora largamente sotto-utilizzata - soprattutto nei Paesi meno sviluppati - principalmente a causa dell'indisponibilità di servizi di radioterapia. Tale tendenza si riscontra anche nel mondo occidentale, come risulta dal fatto che negli Stati Uniti solo il 42% delle pazienti con carcinomi della mammella al I-II° stadio vengono operate conservativamente. Inoltre, complessivamente oltre il 20% di queste pazienti non vengono successivamente sottoposte a radioterapia sulla mammella residua ⁽⁴⁾.

Per spiegare questo fenomeno sono stati chiamati in causa diversi fattori, riconducibili in parte all'atteggiamento dei medici ed in parte a quello delle pazienti. Per quanto sorprendente, da parte di molti medici esiste infatti una certa riluttanza a considerare appropriata una chirurgia conservativa in presenza di linfonodi ascellari positivi o in donne in postmenopausa, mentre molte pazienti non sono disposte ad accettare un trattamento giornaliero che si protrae per 5-6 settimane, che è gravato da una certa tossicità e che si associa ad un esito cosmetico non sempre soddisfacente.

Tutto ciò ha recentemente suggerito una revisione delle caratteristiche standard ottimali della radioterapia per il carcinoma della mammella. In particolare, alcuni centri hanno iniziato a studiare una tecnica di irradiazione della ghiandola mammaria finalizzata da un lato a diminuire la tossicità mediante l'utilizzo di tecniche sofisticate quali la radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT), la radioterapia a modulazione di intensità (IMRT), la brachiterapia e infine la radioterapia intraoperatoria (IORT) e, dall'altro, ad accelerare il trattamento somministrando dosi più alte per frazione a patto di diminuire i volumi d'irradiazione (irradiazione parziale della mammella). Un ulteriore vantaggio di queste tecniche è quello di ridurre l'eventuale tossicità cardiaca e polmonare⁽⁴⁾.

2.2 Razionale della irradiazione parziale della mammella

La filosofia attuale alla base del trattamento locale del carcinoma della mammella prevede il trattamento dell'intera ghiandola facendo ricorso alla mastectomia totale o associando alla chirurgia conservativa la radioterapia sulla mammella residua.

E' nozione comune che un trattamento locale inadeguato si associa ad un aumento delle recidive locali, mentre la possibilità che tale aumento possa modificare il rischio di disseminazione a distanza della malattia è tuttora controversa. In effetti, la radioterapia dopo chirurgia conservativa è in grado di ridurre del 75% (o, in altri termini, di circa 4 volte) il rischio di recidiva locale ⁽⁴⁾. Al contrario, almeno 11 undici studi clinici randomizzati di confronto fra chirurgia conservativa da sola rispetto a chirurgia conservativa più radioterapia non hanno dimostrato differenze di sopravvivenza globale, sebbene l'ultimo aggiornamento della metanalisi riporti che un miglior controllo locale della malattia si assocerebbe ad un guadagno del 3% circa nella sopravvivenza a 10 anni (EBCTCG 2000 Overview, dati non pubblicati) ^(5,6).

L'irradiazione della mammella in toto viene proposta per prevenire le recidive locali considerando come tessuto a rischio l'intero volume della mammella. A sostegno dell'utilità del trattamento dell'intera mammella vengono spesso citati i lavori di Holland nei quali una estesa valutazione istologica dei campioni chirurgici di mastectomia in tumori clinicamente unifocali fino a 5 cm di diametro aveva rivelato la presenza di multifocalità nel 63% delle pazienti ed in particolare la presenza di foci tumorali posti ad oltre 2 cm di distanza dal tumore principale nel 43% delle mammelle esaminate ⁽⁷⁾. A questo proposito, è stato però recentemente evidenziato come, grazie alla migliore definizione preoperatoria delle lesioni multifocali dovuta ai superiori standard qualitativi della mammografia, almeno parte delle pazienti dello studio di Holland non sarebbero oggi comunque candidate ad una chirurgia conservativa ⁽⁸⁾. Inoltre, studi istopatologici più recenti suggeriscono che nelle pazienti candidate ad una chirurgia conservativa secondo le linee guida attuali sia improbabile l'estensione microscopica di malattia oltre 1 cm dai margini di resezione chirurgica ⁽⁹⁻¹²⁾.

Un altro dato a sostegno della irradiazione parziale della mammella deriva dal fatto che la maggior parte delle recidive locali si verificano nel quadrante mammario dove era localizzata la neoplasia primitiva, indipendentemente dal fatto che la paziente venga sottoposta o meno radioterapia. Secondo una recente revisione di circa 10 000 casi, tale percentuale sarebbe del 71% ⁽¹³⁾, in accordo con il dato dello studio NSABP B-06 in cui il 75% delle recidive locali si verificavano nei pressi della tumorectomia originaria ⁽¹⁴⁾. Al contrario, se si considerano le pazienti sottoposte a chirurgia conservativa nel loro complesso, solo il 3.3% di esse sviluppa una recidiva in un quadrante diverso da quello inizialmente interessato dal tumore.

In effetti, la storia naturale della malattia suggerisce che la ricomparsa omolaterale della neoplasia al di fuori del quadrante interessato sia da considerarsi un secondo tumore piuttosto che una recidiva locale. A conferma di ciò, l'intervallo libero da malattia della recidiva locale sviluppatasi a distanza del quadrante inizialmente interessato è in genere superiore a 5 anni, dato del tutto confrontabile all'intervallo medio di comparsa di un secondo tumore della mammella controlaterale. Inoltre, poiché il tasso di recidive insorte in un quadrante diverso da quello originario non differisce tra le pazienti sottoposte o meno a radioterapia, il reale effetto preventivo della radioterapia sulle microlesioni occulte tumorali eventualmente presenti al di fuori del quadrante indice appare quantomeno dubbio ⁽¹³⁾.

In sintesi, numerose evidenze sperimentali supportano l'efficacia di una tecnica radioterapica mirata ad ottenere la sterilizzazione del solo letto tumorale, per lo meno in un gruppo selezionato di pazienti. Così facendo sarebbe possibile diminuire il volume di irradiazione e, di conseguenza, il numero delle frazioni somministrate. L'aumento della

dose per frazione e la drastica diminuzione della durata del trattamento verrebbero così ottenuti con una prevedibile minor tossicità oltre che con tutti i benefici in termini di “economia globale” del trattamento stesso.

2.3 Modalità di irradiazione parziale della mammella

Le tecniche di irradiazione parziale possono essere suddivise in due grandi categorie:

A) Tecniche intra perioperatorie: prevedono la somministrazione della dose utilizzando un fascio di elettroni direttamente collimati sul letto tumorale mediante l'utilizzo di acceleratori dedicati o mediante curieterapia perioperatoria a basso o ad alto rateo di dose o pulsata.

B) Tecniche post-operatorie: somministrate su un volume ridotto (curieterapia classica del letto tumorale o tramite mammosite[®], radioterapia esterna conformazionale tridimensionale o a modulazione d'intensità).

Per quanto riguarda la radioterapia esterna sul solo letto tumorale, le prime esperienze apparse in letteratura si devono al gruppo di Manchester e risalgono agli anni 1982 - 1987^(15,16). In totale 713 pazienti furono randomizzate in 2 gruppi costituiti da irradiazione post-operatoria del solo quadrante interessato dalla neoplasia e irradiazione convenzionale del volume mammario in toto. Nessuna paziente era stata sottoposta a chemioterapia o ormonoterapia; con un follow-up medio di 65 mesi il tasso di recidiva locale fu rispettivamente del 15 e dell'11% per i carcinomi duttali infiltranti e rispettivamente del 34 e dell'8% per i carcinomi lobulari infiltranti.

Recentemente l'équipe di radioterapisti del William Beaumont Hospital⁽¹⁷⁾ ha messo a punto una tecnica di radioterapia conformazionale secondo la quale vengono somministrate dosi da 34 a 38.5 Gy in 10 frazioni e 5 giorni di trattamento; tale frazionamento della dose è stato calcolato mediante l'utilizzo del “modello lineare quadratico” che stabilisce le equivalenze di dose per frazionamenti differenti con prevedibile isoeffetto da un punto di vista biologico⁽¹⁸⁾.

Il volume bersaglio è costituito dal letto tumorale evidenziabile tramite opportune clips posizionate dal chirurgo - detto “gross tumor volume” (GTV) -, più un margine di sicurezza di 15 mm, detto “clinical tumor volume” (CTV) - che tiene conto della presenza di eventuali foci microscopici di malattia. Il “planning tumor volume” (PTV) è costituito da un ulteriore margine di 10 mm da aggiungere al CTV in modo da tener conto delle escursioni respiratorie e dall'incertezza del posizionamento. Con questa tecnica sono stati trattati sino ad oggi 31 pazienti e, con un follow-up medio di 10 mesi, la tossicità, il risultato cosmetico e il controllo locale osservati sono stati considerati soddisfacenti. Questa esperienza ha dato origine ad uno studio di fase II del RTOG, conclusosi alcuni mesi fa dopo aver arruolato circa 70 pazienti. E' attualmente in corso, promosso sempre dal RTOG, uno studio randomizzato di fase III (RTOG 0413 e NSABP B39) che confronta un'irradiazione postoperatoria convenzionale con un'irradiazione parziale ipofrazionata ed accelerata condotta con varie metodiche (3D CRT, brachiterapia interstiziale, Mammosite[®]).

3. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo primario

Lo studio si propone di valutare se l'irradiazione parziale ipofrazionata ed accelerata della sola cavità chirurgica, nelle pazienti affette da carcinoma della mammella a basso rischio di ricaduta locale sottoposte a chirurgia conservativa, non è inferiore all'irradiazione

postoperatoria con frazionamento convenzionale dell'intera mammella per quanto riguarda il controllo locale (incidenza di recidive ipsilaterali come primo evento)

Obiettivi secondari

- Confrontare le sopravvivenze globali, libere da recidive locoregionali (fatta eccezione per i tumori controlaterali e i secondi tumori), libere da ricadute a distanza (fatta eccezione per le ricadute locali o regionali o nella mammella controlaterale) nelle pazienti trattate con radioterapia convenzionale e irradiazione parziale accelerata.
- Valutare se l'irradiazione parziale accelerata offre risultati cosmetici, tossicità acute comparabili rispetto all'irradiazione convenzionale

Limitare il trattamento radioterapico alla cavità della tumorectomia ed alle sue adiacenze, potrebbe permettere di ottenere:

- Una drastica riduzione della durata della radioterapia.
- Un controllo locale della malattia paragonabile a quello del trattamento convenzionale.
- Una minor tossicità a livello degli organi a rischio (OAR) e dei tessuti cutanei e sottocutanei.
- Una migliore accettabilità ed adesione delle pazienti al trattamento
- Una riduzione dei trattamenti locali non ottimali (mastectomie in pazienti candidate a chirurgia conservativa, chirurgia conservativa non seguita da radioterapia)

Lo studio prevede l'attivazione di due sottoprogetti che riguardano l'impatto economico-organizzativo del trattamento e la sua influenza sulla qualità di vita e sfera psico-sociale del paziente (vedi il capitolo sottoprogetti).

4. CRITERI DI ELEGGIBILITA'

- Carcinoma della mammella invasivo confermato istologicamente
- pT 1-2 (< 3 cm di diametro) pN0-N1 M0 secondo la classificazione TNM
- Malattia unifocale (confermata radiologicamente e istologicamente)
- Istotipi eleggibili: tutti fatta eccezione per gli istotipi non epiteliali (linfoma, sarcoma)
- Stato recettoriale ormonale: indifferente
- Pazienti sottoposte a chirurgia mammaria conservativa per neoplasie di diametro < 3 cm ed a biopsia del linfonodo sentinella o a dissezione ascellare di prima istanza.
- Margini della resezione mammaria istologicamente negativi (≥ 2 mm) al primo intervento o dopo successivo ampliamento
- Conferma radiologica del pezzo operatorio dell'inclusione delle lesioni occulte e/o delle microcalcificazioni qualora presenti nella mammografia eseguita pre-intervento
- Posizionamento di 3-6 clips metalliche, o comunque di un numero adeguato a delineare l'area di exeresi chirurgica (letto tumorale)
- Devono essere trascorse almeno due settimane dalla fine della chemioterapia qualora questa venga somministrata prima della radioterapia

- Non deve essere eseguita alcuna chemioterapia durante e per almeno due settimane dopo il completamento della radioterapia
- Ammessa terapia con tamoxifene o inibitori dell'aromatasi concomitante
- Età \geq 49 anni
- Sesso: femminile
- Stato menopausale: non specificato
- Performance status: 0-2 secondo ECOG
- Aspettativa di vita: almeno 5 anni
- Consenso informato: si
- Contraccezione non ormonale nelle pazienti fertili
- Pazienti tecnicamente eleggibili per una radioterapia (vedi paragrafo 7.2)

5. CRITERI DI ESCLUSIONE

- Carcinoma in situ (CLIS e DCIS)
- Neoplasie mammarie non epiteliali (sarcoma, linfoma etc.)
- Micro/macrometastasi in > 3 linfonodi ascellari; micro/macrometastasi nei linfonodi mammari interni e/o sopra e sottoclaveari
- Carcinomi multicentrici (lesioni in diversi quadranti della mammella o nello stesso quadrante ma separate da almeno 4 cm) o lesioni clinicamente o radiologicamente sospette nella mammella ipsilaterale), a meno che la natura tumorale non sia stata esclusa mediante prelievo bioptico o agoaspirato.
- Linfonodi palpabili o radiologicamente sospetti in sede: ascellare controlaterale, sopra e infraclavicolare, mammaria interna (a meno che non ne sia stata esclusa la natura tumorale mediante prelievo bioptico o agoaspirato)
- Trattamenti per precedenti carcinomi mammari controlaterali o ipsilaterali
- Malattia di Paget del capezzolo
- Coinvolgimento cutaneo di malattia, indipendentemente dal diametro tumorale
- Metastasi a distanza
- Pregressi trattamenti radianti sulla regione toracica
- Pregressa chemioterapia neoadiuvante
- Malattie del collagene (lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, dermatomiosite)
- Altre condizioni patologiche che limitino l'aspettativa di vita a < 5 anni
- Malattie psichiatriche o di altra natura che precludano di fornire un consenso informato al trattamento
- Altre neoplasie negli ultimi 5 anni ad eccezione dei tumori della cute a parte il melanoma e le lesioni squamose intraepiteliali (SIL) della cervice uterina
- Gravidanza e allattamento

6. VALUTAZIONI PRE-TRATTAMENTO

- Anamnesi personale e familiare, inclusa familiarità per carcinoma della mammella e tipo di diagnosi della neoplasia (clinica, mammografia, entrambe..)
- Esame fisico con la descrizione della localizzazione della neoplasia e del diametro tumorale in cm.
- Mammografia bilaterale ed ecografia mammaria con misurazione della lesione
- Rx torace, ematochimici, marcatori serici (Ca 15.3 e CEA)
- Ecografia epatica/scintigrafia ossea in caso di sospetto di lesioni epatiche/ossee.

7. RADIOTERAPIA

7.1 Fasi del programma di implementazione della tecnica di irradiazione con 3D-CRT

- Definire un appropriato Clinical Target Volume (CTV). A tal proposito è fondamentale che in tutte le pazienti candidate allo studio sia posizionato dal chirurgo un numero adeguato di clips (generalmente da 3 a 6) orientate secondo i tre assi dello spazio (x,y,z) per visualizzare in maniera accurata il letto tumorale alla TC sulla quale il radioterapista contornerà il volume bersaglio.
- Definire i limiti di dose per gli organi a rischio (OAR) quali la mammella omolaterale nella sua totalità, quella controlaterale, il polmone, il cuore e la cute.
- Definire una tecnica di trattamento che sia un giusto compromesso tra complessità e riproducibilità quotidiana in maniera tale da ottenere una distribuzione il più possibile omogenea della dose minimizzando l'esposizione degli organi critici.
- Definire un appropriato Planning Target Volume (PTV) che tenga conto dell'incertezza di posizionamento, degli errori di set-up e dei movimenti respiratori.
- Implementare un protocollo di controllo della qualità.
- Valutare la tolleranza al trattamento monitorando in maniera accurata la tossicità con adeguato programma di follow-up.

7.2 Piano di cura, simulazione e tecnica di trattamento

Braccio sperimentale

Tutte le pazienti verranno sottoposte a tomografia computerizzata (TC) per preparare il piano di cura (pdc). La paziente sarà adagiata su un idoneo presidio di immobilizzazione; successivamente verranno acquisite "slices" di non più di 5 mm di spessore con ricostruzione almeno ogni 5 mm dalla mandibola al diaframma: questo intervallo volutamente ampio è tale da consentire al fisico di eseguire eventualmente piani di cura con campi non coplanari.

Le immagini TC verranno trasferite al sistema piani di trattamento per la successiva contornazione del target e degli OAR.

Il CTV appropriato per l'irradiazione parziale della mammella è tuttora dibattuto: dai dati disponibili in letteratura sembrerebbe che un margine compreso tra 10 e 20 mm potrebbe comprendere abbondantemente eventuali residui di malattia nelle pazienti selezionate.

L'RTOG trial 95-17 presentato all'ASTRO del 2002 raccomanda un margine di 20 mm a livello dei margini chirurgici laterali e 10 mm a livello dei margini chirurgici craniali e caudali

nonché un margine di 5 mm dalla superficie cutanea in modo da minimizzare eventuali teleangectasie post-attiniche.

Nello studio il GTV (rappresentato dalla area della exeresi chirurgica reperibile tramite opportune clips chirurgiche) verrà espanso in maniera isotropica di 15 mm per ottenere il CTV. Questa espansione sarà comunque limitata verso la cute e la parete toracica in modo che la distanza tra il CTV e queste strutture sia non inferiore a 5 mm. (la parete toracica non deve essere inclusa nel CTV; i muscoli in linea teorica non sono parte del CTV, anche se, in situazioni nelle quali le clips sono posizionate a ridosso dei muscoli stessi e il limite anteriore di questi non è ben identificabile, può essere inevitabile comprenderli almeno nel loro aspetto più anteriore)

Studi condotti sui movimenti respiratori della parete toracica (15) consigliano di adottare un margine di sicurezza di 5 mm da aggiungere al CTV per compensare le escursioni respiratorie, mentre un addizionale margine di 5 mm sarebbe sufficiente per compensare gli eventuali errori di set-up. Sarà quindi aggiunto al CTV un ulteriore margine di 10 mm per ottenere il PTV. Questo PTV (+ alcuni mm di margine in ogni direzione per la penombra) sarà utilizzato per definire l'apertura dei fasci. Dal momento che buona parte del PTV può estendersi al di fuori della paziente, da esso andrà ricavato editandolo un PTV EVAL, ottenuto eliminando dal PTV la parte posta al di fuori della paziente e entro 5 mm dalla cute, nonché la parete toracica e i muscoli pettorali (vedi anche sopra). Questo PTV verrà usato per la valutazione della distribuzione di dose.

N.B: Le pazienti potranno essere inserite nello studio solo se il CTV è \leq 30% del volume della mammella. Pertanto la TC andrà eseguita prima di chiedere alla paziente il consenso alla partecipazione allo studio e prima della randomizzazione. Il volume della mammella andrà definito identificando come tale sulla TC di centratura il volume compreso in due normali campi tangenziali, polmone escluso, e quindi solitamente il volume di tessuti sani compreso al davanti di un piano tangente la parete toracica e che passi per la linea medio sternale e quella medio ascellare. Tale volume avrà come limite superiore il piano trasversale che passa per il bordo inferiore del capo sternale della clavicola e per limite inferiore il piano trasversale che passa 1 cm sotto il solco inframammario .

Devono inoltre essere contornati i seguenti organi a rischio:

- Mammella omolaterale (per volume di riferimento: vedi sopra)
- Mammella controlaterale (solo il parenchima ghiandolare)
- Polmone omolaterale
- Polmone controlaterale
- Cuore (solo le cavità cardiache)
- Tiroide

Per quanto riguarda la tecnica di trattamento è possibile eseguire piani di cura a 4 o 5 campi eventualmente non coplanari mediante l'utilizzo di fotoni da 6 MV con tecnica isocentrica (18).

Il frazionamento proposto è di 3.85 Gy per frazione somministrati 2 volte al giorno con un intervallo di almeno 6 h tra le due frazioni in 5 giorni consecutivi per un totale di una settimana di trattamento. La dose andrà prescritta secondo i criteri ICRU.

E' necessario utilizzare algoritmi per il calcolo della distribuzione di dose che tengano conto della disomogeneità tissutale

Braccio di controllo

Tutte le pazienti verranno sottoposte a tomografia computerizzata (TC) per preparare il piano di cura (pdc). La paziente sarà adagiata su un idoneo presidio di immobilizzazione; successivamente verranno acquisite "slices" di 5 mm di intervallo dalla base del collo al diaframma. Il CTV è costituito dalla intera mammella con esclusione della cute, che non ne è parte. Gli OAR sono rappresentati dal polmone omolaterale e, nel caso della mammella sn, dal cuore. La tecnica di trattamento raccomandata consiste in due campi tangenziali di fotoni X di alta energia (4-6 MV) con eventuale omogeneizzazione della distribuzione di dose mediante filtri a cuneo. La dose totale alla mammella è compresa tra 45 Gy/18 frazioni 50 Gy/25 frazioni, 50,4 Gy/28 frazioni. L'eventuale boost potrà essere con campo diretto di elettroni di energia opportuna o con campi tangenziali di dimensioni ridotte. La dose del sovradosaggio sarà compresa tra 10 e 16 Gy in 5-8 frazioni. In tutti i casi la dose andrà prescritta secondo i criteri ICRU.

E' necessario utilizzare algoritmi per il calcolo della distribuzione di dose che tengano conto della disomogeneità tissutale.

7.3 "Dose constraints"

- **Braccio sperimentale**

La dose somministrata agli OAR sarà:

- mammella omolaterale: <60% della mammella dovrebbe ricevere >50% della dose prescritta e < 35% della mammella dovrebbe ricevere il 100% della dose prescritta
- ≤ 3% della dose prescritta all'intero volume della mammella controlaterale;
- >30% della dose prescritta somministrata a < 15% del polmone omolaterale;
- > 5% della dose prescritta a < 5% di volume cardiaco per le lesioni della mammella destra.
- > 5% della dose prescritta a < 40% di volume cardiaco nelle lesioni della mammella sinistra
- < 5% della dose prescritta all'intero volume tiroideo

- **Braccio di controllo**

La dose somministrata agli OAR sarà:

- > 30% della dose prescritta somministrata a < 30% del polmone omolaterale;
- > 50% della dose prescritta a < 15% del volume cardiaco nelle lesioni della mammella sinistra

7.4 Controlli di qualità

7.4.1 Assicurazione di qualità della distribuzione di dose

Ogni piano di trattamento sarà considerato accettabile se:

- **Braccio sperimentale**

- almeno il 90% del PTV EVAL riceve \geq il 90% della dose prescritta
- i DVH agli organi critici sono entro il 5 % dei valori specificati
- la dose massima non supera il 120% della dose prescritta

- **Braccio di controllo**

- i DVH agli organi critici sono entro il 5 % dei valori specificati
- almeno il 90% del CTV riceve > 95% della dose prescritta
- $\leq 10\%$ del PTV riceve > 110% della dose prescritta

7.4.2 Assicurazione di qualità sul posizionamento

Particolare cura sarà dedicata al posizionamento del paziente.

– Braccio sperimentale

Durante la prima seduta ed almeno un'altra volta nel corso del trattamento saranno acquisite due immagini portali ortogonali, a 0° e 90° (o 270°) che verranno direttamente confrontate con due immagini di simulazione ottenute nelle stesse condizioni geometriche o con due DRR ortogonali ottenute mediante l'utilizzo delle sezioni TC sulle quali è stato contornato il volume bersaglio (DRR). L'adeguatezza dei margini scelti per il PTV andrà verificata confrontando le immagini di simulazione o le DRR con le immagini portali.

– Braccio di controllo

Durante la prima seduta e almeno un'altra volta nel corso del trattamento saranno acquisite le immagini portali di ciascuno dei campi tangenziali che verranno direttamente confrontate con due immagini di simulazione ottenute nelle stesse condizioni geometriche o con due DRR ottenute mediante l'utilizzo delle sezioni TC sulle quali è stato contornato il volume bersaglio (DRR). L'adeguatezza dei margini scelti per il PTV andrà verificata confrontando le immagini di simulazione o le DRR con le immagini portali.

E' previsto inoltre un programma di garanzia di qualità per documentare l'adeguatezza dei trattamenti effettuati e dei dati raccolti (vedi allegato su Programma di Assicurazione di Qualità dello Studio).

8.0. VALUTAZIONE DELLE PAZIENTI

8.1 Calendario delle valutazioni

Valutazione	Basale	Durante RT	Fine RT	A 6 sett.	A 3 mesi	A 6 mesi	A 1 anno
Visita	x		x	x	x	x	X (b)
Peso	x				x	x	x
Stato di malattia	x		x	x	x	x	x
Mammografia	x						X (a)
TC mammella	x						
Tossicità (c)	x	x	x	x	x	x	X (b)
Fotografie	x				x	x	X (d)
Valutazione cosmesi (Paziente)	x				x	x	X (d)
Valutazione cosmesi (Radioterapista)	x					x	X (d)

- a) Annualmente in seguito
- b) A partire dal termine della radioterapia visita ogni 6 mesi per i primi 3 anni, e poi annualmente per almeno 5 anni
- c) Vedi tabelle di tossicità RTOG allegate
- d) Poi annualmente

8.2 Definizioni del tipo di risultato cosmetico

Il risultato cosmetico verrà valutato dalla paziente e dal radioterapista a 6 e 12 mesi dopo il completamento della radioterapia ed annualmente in seguito secondo i seguenti parametri:

- A) Eccellente: differenza minima rispetto alla mammella non trattata nel volume, forma, contorno e consistenza della ghiandola. Modesto ispessimento della cute o tessuto cicatriziale della mammella o della cute, ma insufficiente a modificarne l'aspetto.
- B) Buono: lieve asimmetria nel volume o forma della mammella trattata rispetto a quella normale. L'ispessimento o il tessuto cicatriziale nella mammella ne determina solo un modesto cambiamento della forma
- C) Discreto: c'è una evidente differenza nel volume e forma della mammella trattata. Questo cambiamento coinvolge $\frac{1}{4}$ o meno della mammella
- D) Scarso: marcata modificazione dell'aspetto della mammella trattata in più di $\frac{1}{4}$ del tessuto mammario

8.3 Valutazione effetti collaterali, sequele e complicanze

Al fine di valutare in maniera accurata gli effetti collaterali, le sequele e le eventuali complicanze del trattamento radiante verranno utilizzate le tabelle di tossicità RTOG (allegato 1).

8.4 Criteri clinici di efficacia del trattamento

- La definizione di fallimento del trattamento è costituita dall'evidenza istologica o citologica di recidiva da carcinoma della mammella sia di tipo invasivo che non invasivo (escluso il carcinoma lobulare in situ) nella mammella omolaterale.
- Un esame clinico o una mammografia sospetta non verranno considerati prova di fallimento terapeutico in assenza di biopsia o agoaspirato di conferma.
- Le recidive di malattia nella mammella omolaterale saranno considerate recidive locali vere e proprie (all'interno del campo di trattamento) se si verificheranno entro il volume di isodose prescritto, mentre saranno considerate periferiche se si verificheranno tra il volume e un volume 2 cm al di fuori del volume di isodose prescritto. Saranno invece considerate non contigue o extra-campo se saranno a più di 2 cm al di fuori del volume di isodose prescritto.
- Le recidive ascellari omolaterali, infraclavicolari, mammarie interne o sopraclavicolari o le metastasi a distanza saranno considerate un fallimento a distanza del trattamento se non accompagnate da una recidiva mammaria omolaterale sincrona.

9. RECLUTAMENTO PREVISTO E CONSIDERAZIONI STATISTICHE

La dimensione del campione è stata stimata rispetto al tasso di recidive mammarie locali ipsilaterali come primo evento a 5 anni, che rappresenta l'outcome primario dello studio. Date le caratteristiche delle pazienti considerate eleggibili in questo studio e sulla base delle informazioni derivate dalla letteratura si prevede che tale tasso nel gruppo di terapia standard sia compreso tra il 4% e il 7%. Stime sull'incidenza di recidive nel trial EORT (25) riportano valori a 5 anni intorno al 5%. Essendo questo uno studio di non inferiorità si è stabilito che l'irradiazione parziale possa ritenersi non inferiore a quella standard se l'hazard ratio, calcolato come rapporto tra hazard di recidiva nel gruppo che riceve la terapia parziale diviso l'hazard di recidiva nel gruppo che riceve l'irradiazione standard, non sia superiore a 1,5. Questo valore corrisponde, nel caso il tasso di recidive nel gruppo d'irradiazione standard fosse del 4%, ad un valore massimo del tasso di recidive nel gruppo d'irradiazione parziale del 6%. Sulla base di questa ipotesi si prevede una dimensione campionaria di 1651 pazienti per braccio per un totale di 208 eventi ($\alpha=0,05$ ad una coda e $\beta=0,10$). A parità di HR, all'aumentare del tasso di recidive a 5 anni nel braccio standard la dimensione del campione diminuisce sensibilmente come riportato in Tabella 1. Tuttavia, si è considerato come scenario più probabile il primo. La stima del campione è stata effettuata utilizzando il software statistico nQuery Advisor 6.0.

Tabella 1

Irradiazione Standard	Irradiazione Parziale	$\alpha= 0,05$ (una coda), $\beta=0,1$		
Tasso recidive 5 anni (%)	Tasso recidive 5 anni (%)	HR	N per braccio	Eventi complessivi
0,04	<0,06	<1.5	1651	208
0,05	<0,08	<1.5	1296	208
0,06	<0,09	<1.5	1172	208
0,07	<0,100	<1.5	986	208

Poiché nella regione Emilia-Romagna si effettuano circa 3500 interventi di chirurgia conservativa all'anno, nell'ipotesi che i pazienti eleggibili siano intorno al 65-70% (2275-2450) e che solo il 50% delle pazienti sia disponibile a partecipare allo studio (1137-1225) è ragionevole prevedere che un periodo di arruolamento di 36 mesi sia sufficiente per arruolare 3302 pazienti. Ogni paziente verrà poi seguito per 5 anni dal momento dell'arruolamento.

Analisi primaria: L'obiettivo primario dello studio è verificare la non inferiorità della radioterapia parziale rispetto alla standard considerando come evento la prima recidiva ipsilaterale. Si considererà il tempo all'evento il tempo trascorso tra la data della randomizzazione e la data della ricaduta intesa come data di insorgenza della sospetta recidiva confermata poi con evidenza cito-istologica (vedi paragrafo 8.5). Le sopravvivenze libere da recidive saranno calcolate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. L'hazard ratio (HR) sarà calcolato utilizzando il modello di Cox e verrà riportato il suo intervallo di confidenza al 95 % ad una coda

L'irradiazione parziale sarà considerata non inferiore a quella standard se l'estremo superiore dell'intervallo di confidenza dell'HR al 95% (ad una coda) non supererà il valore stabilito di 1.5.

Analisi secondarie:

Le valutazioni dei risultati estetici e delle complicazioni a carico dei tessuti e strutture adiacenti (polmone, cuore, parete toracica, mammella controlaterale) saranno condotte confrontando i risultati osservati nei due bracci ai vari tempi tenendo in considerazione i valori al basale.

I due gruppi saranno confrontati anche rispetto alla sopravvivenza:

- a) libera da ricadute a distanza (fatta eccezione per le ricadute locali o regionali o nella mammella controlaterale);
- b) libera da recidive (fatta eccezione per i tumori controlaterali e i secondi tumori);
- c) Sopravvivenza globale

Le analisi ad interim verranno condotte con cadenza annuale a partire dall'osservazione del 50-esimo evento dell'outcome principale - episodio di recidiva ipsilaterale – tuttavia verrà anche valutata la sopravvivenza globale. Sono previste all'incirca 5 analisi ad interim. Il confronto tra gruppi, in ogni analisi, sarà saggiato utilizzando test ad una coda, con un livello di significatività statistica pari a 0.001, secondo il metodo proposto da Haybittle-Peto.

E' prevista una commissione indipendente (comitato di monitoraggio) per il controllo dei dati e le relative valutazioni scientifiche che si riunirà periodicamente. La commissione costituita da membri indipendenti riceverà resoconti periodici dal parte del data center e provvederà ad inviare i propri commenti e raccomandazioni al Comitato direttivo e al Comitato scientifico dello studi.

Il comitato di monitoraggio stabilirà in base alle analisi ad interim relative agli eventi osservati sia riguardo gli endpoint primari che secondari l'eventuale interruzione precoce dello studio.

10. PROCEDURE DI RANDOMIZZAZIONE

La randomizzazione sarà effettuata presso l'ufficio di sperimentazioni cliniche del dipartimento di Oncologia dell'azienda Policlinico di Modena e avverrà tramite WEB (www.irma-prier.it). Le pazienti verranno randomizzate dopo la verifica dei criteri di inclusione.

La randomizzazione verrà effettuata stratificando per due fattori: linfonodi (N0 e N1) e dimensione di T (T1 e T2).

11. COMITATI ETICI

Prima dell'arruolamento in studio le pazienti dovranno firmare un consenso informato appositamente redatto e sottoposto all'approvazione del Comitato Etico (appendice I) Lo studio clinico sarà condotto secondo i principi etici della Dichiarazione di Helsinki, le linee guida di GCP, le leggi e attività regolatorie italiane per la conduzione degli studi clinici.

Prima dell'attivazione formale dello studio è prevista la sua approvazione/parere unico da parte del Comitato Etico di riferimento del gruppo proponente. I singoli sperimentatori delle diverse strutture partecipanti sono direttamente responsabili della sottomissione a approvazione del protocollo da parte dei loro Comitati Etici.

Sono previsti un comitato di monitoraggio per il controllo dei dati e le relative valutazioni scientifiche, un comitato scientifico e uno *Steering committee*.

Il comitato di monitoraggio costituito da membri indipendenti riceverà resoconti periodici dal parte del data center e provvederà ad inviare i propri commenti e raccomandazioni allo steering committee e al Comitato scientifico dello studio. Il comitato di monitoraggio si riunirà una volta l'anno e valuterà sulla base delle analisi ad interim l'eventuale interruzione precoce dello studio.

Lo *steering committee* ha la responsabilità etico scientifica e di coordinamento dello studio, ha rapporti con il comitato di monitoraggio e con altri centri internazionali e italiani che svolgono studi analoghi. Spettano a questa commissione le decisioni relative a: possibili modificazioni del protocollo, eventuale interruzione anticipata, i rapporti con i comitati etici e con il centro di coordinamento e raccolta dati, la responsabilità per la pubblicazione e diffusione dei risultati.

Il comitato scientifico è garante della correttezza della gestione dello studio, sia per gli aspetti scientifici che di conduzione della ricerca.

12. NORME PER LA PUBBLICAZIONE

Le schede di registrazione e di rilevamento dati saranno raccolte presso il Data center con sede a Modena dove è prevista anche l'analisi dei dati.

Una apposita commissione avrà il compito di redigere e diffondere i risultati preliminari e finali dello studio e sarà responsabile della stesura di lavori scientifici per eventuali pubblicazioni dopo preventiva discussione interna tra i partecipanti allo studio.

La pubblicazione dei risultati è prevista anche in caso di risultati negativi e gli autori dei lavori scientifici saranno scelti in funzione del contributo da loro apportato, tuttavia tutti i nomi delle strutture partecipanti e dei loro ricercatori saranno riportati in apposita appendice agli articoli pubblicati.

13. SOTTOPROGETTI

Lo studio prevede l'attivazione di due sottoprogetti che riguardano l'impatto economico-organizzativo del trattamento e la sua influenza sulla qualità di vita e sfera psico-sociale del paziente. I centri che disporranno di adeguata struttura organizzativa e funzionale potranno aderire ai due sottoprogetti.

Il primo sottoprogetto riguarda la valutazione dell'impatto economico e organizzativo dell'irradiazione parziale della mammella con frazionamento accelerato e ipofrazionato con rilevazioni che riguarderanno l'impegno in termini di personale e di apparecchiature, di tempi di elaborazione e esecuzione del trattamento e delle possibili ricadute sui carichi di lavoro delle strutture radioterapiche.

Il secondo sottoprogetto valuterà l'impatto del trattamento sulla qualità di vita e sulla sfera psico-sociale del paziente attraverso questionari per il gradimento e il grado di interferenza sulla vita quotidiana dei trattamenti oggetto di studio. Il rilevamento verrà condotto somministrando appropriati questionari all'inizio dell'iter terapeutico, al termine del trattamento e ad un anno di follow-up.

14. BIBLIOGRAFIA

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233-41.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227-32
3. Morrow M, Strom EA, Bassett LW et al. Standard for Breast Conservation Therapy in the Management of Invasive Breast Carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002;52:277-300
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000, 355, 1757–1770.
5. Morrow M, White J, Moughan J, Owen J, Pajack T, Sylvester J, Wilson JF, Winchester D. Factors predicting the use of breast-conserving therapy in stage I and II breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2254-62.
6. Kuerer HM, Julian TB, Strom EA et al. Accelerated Partial Breast Irradiation After Conservative Surgery for Breast Cancer. *Ann Surg* 2004;239: 338–351
7. Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: Implications for clinical trials of breast conserving surgery. *Cancer* 1985;56:979–990
8. Arthur DW, Vicini FA, Kuske RR et al. Accelerated partial breast irradiation: an updated report from the American Brachytherapy Society. *Brachytherapy* 2003; 2: 24–130
9. Faverly D, Holland R, Burgers L. An original stereomicroscopic analysis of the mammary glandular tree. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1992;421:115–119.
10. Faverly D, Burgers L, Bult P, et al. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Sem Diagn Pathol* 1994;11:193–198.
11. Imamura H, Haga S, Shimizu T, et al. Relationship between the morphological and biological characteristics of intraductal components accompanying invasive ductal breast carcinoma and patient age. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62:177–184.
12. Ohtake T, Abe R, Kimijima I, et al. Intraductal extension of primary invasive breast carcinoma treated by breast-conservative surgery. *Cancer* 1995;76:32–45.
13. Kurtz J for the EUSOMA Working Party. Position Paper. EUSOMA Guidelines. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer* 2002 ; 38 :1961–1974
14. Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer.* 2001;91(8 Suppl):1679–1687.

15. Veronesi U, Marubini E, Milani A, et al. Breast conserving surgery with or without postoperative radiotherapy. Long term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001, 12: 997-1003.
16. Ribeiro GG, Dunn G, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. Conservation of the breast using two different radiotherapy techniques: Interim report of a clinical trial. *Clinic Oncol (R Coll Radiol)* 1990; 2: 27-34.
17. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. The Christie Hospital breast conservation trial: An update at 8 years from inception. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993; 5: 278-83.
18. Baglan KL, Sharpe MB., Jaffray D et al. Accelerated Partial Breast Irradiation using 3D Conformal Radiation Therapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 302-311.
19. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3357-65.
20. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancer that are conservatively treated. *Eur J Cancer* 2001;37:2178-2183.
21. Fentiman IS, Poole C, Tong D et al. Iridium implant treatment without external radiotherapy for operable breast cancer. A pilot study. *Eur J Cancer* 1991; 27: 447-450.
22. Fentiman IS, Poole C, Tong D, et al. Inadequacy of iridium implant as sole radiation treatment for operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A:608-611.
23. Magee B, Swindell R, Harris M et al. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy : Result from a randomized trial. *Radiother Oncol* 1996; 39:223-227.

15. APPENDICE I

Classificazione degli interventi chirurgici per il carcinoma della mammella (FONCaM)

RESEZIONE MAMMARIA LIMITATA:

asportazione di una piccola porzione di tessuto mammario comprendente il tumore.

Sinonimi: tumorectomia, biopsia escissionale.

RESEZIONE MAMMARIA AMPIA:

asportazione di una porzione di tessuto mammario comprendente il tumore e un margine non inferiore al centimetro di parenchima microscopicamente sano.

QUADRANTECTOMIA:

asportazione di un ampio settore di ghiandola mammaria con la cute soprastante e la fascia del muscolo grande pettorale.

MASTECTOMIA SOTTOCUTANEA:

asportazione della ghiandola mammaria rispettando la cute soprastante ed il complesso areola-capezzolo.

MASTECTOMIA CON RISPARMIO CUTANEO

Asportazione della ghiandola mammaria e del complesso areola-capezzolo rispettando completamente od in parte la cute soprastante

MASTECTOMIA:

Totale o semplice: asportazione della ghiandola mammaria e di una losanga di cute soprastante comprendente areola e capezzolo.

Radicale: il termine radicale non è più impiegato oggi in quanto il concetto di radicalità va considerato un obiettivo sia della chirurgia demolitiva, sia di quella conservativa.

DISSEZIONE ASCELLARE DI 1° LIVELLO:

asportazione dei linfonodi lateralmente al margine del muscolo piccolo pettorale.

DISSEZIONE ASCELLARE TOTALE:

asportazione di tutti i linfonodi ascellari corrispondenti ai tre livelli di Berg con o senza asportazione del muscolo piccolo pettorale.

16. APPENDICE II

MODULO INFORMATIVO PER LA PAZIENTE E MEDICO CURANTE

E

CONSENSO INFORMATO PER LA PAZIENTE

STUDIO DI FASE III: CONFRONTO TRA RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA CONVENZIONALE ED IRRADIAZIONE PARZIALE E ACCELERATA DELLA MAMMELLA CON RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE TRIDIMENSIONALE (3D-CRT) DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA NEL TUMORE DELLA MAMMELLA A BASSO RISCHIO DI RECIDIVA LOCALE

Gentile Signora,

Le proponiamo di partecipare ad uno studio clinico promosso da tutti i servizi di Radioterapia della Regione Emilia-Romagna allo scopo di migliorare le conoscenze sulla efficacia dei trattamenti per il tumore della mammella. La sua adesione è del tutto volontaria. La preghiamo di considerare la sua partecipazione a questo studio utilizzando tutto il tempo di cui ha bisogno, eventualmente discutendone con i familiari e il suo medico di famiglia.

QUAL E' LO SCOPO DELLO STUDIO?

La radioterapia dopo chirurgia conservativa della mammella ha lo scopo di ridurre il rischio di avere una ricaduta della malattia dopo l'intervento chirurgico. La radioterapia standard dopo chirurgia conservativa viene oggi somministrata per 5-6 settimane. E' stata recentemente sperimentata con buoni risultati la somministrazione della radioterapia solo sull'area della mammella dove era localizzata la neoplasia. In questi studi sono state utilizzate tecniche diverse, quali la brachiterapia interstiziale, che consiste nell'infissione temporanea di una serie di aghi o cateteri nella cavità della tumorectomia che vengono successivamente riempiti di materiale radioattivo per somministrare la dose in circa 5 giorni, o la brachiterapia endocavitaria, che consiste nel posizionare nella cavità chirurgica un palloncino che viene successivamente gonfiato ed in cui viene inserito un preparato radioattivo per somministrare la dose anche in questo caso in circa 5 giorni.

In altri studi sono state invece impiegate modalità di radioterapia esterna con le quali si somministra la radioterapia solo sull'area della mammella dove era localizzata la neoplasia utilizzando una tecnica chiamata "radioterapia tridimensionale conformazionale (3D-CRT) accelerata". La 3D-CRT accelerata è un trattamento la cui efficacia e sicurezza deve ancora essere dimostrata con certezza e che, tuttavia, sembra essere ben tollerato in studi preliminari. Questa nuova modalità di trattamento si propone di ridurre la quantità di radiazioni sul tessuto sano, somministrando la dose di raggi voluta sulla zona vicina a quella dalla quale è stato asportato il suo tumore. La durata totale del trattamento è di 5 giorni e vengono eseguite due sedute giornaliere.

L'obiettivo dello studio, a cui Le proponiamo di partecipare, è verificare su un numero ampio di pazienti se questo tipo di radioterapia, che interessa solo una parte della mammella ed ha una durata più breve (solo 5 giorni invece dei 25 previsti dalla terapia che oggi si utilizza), possa dare risultati uguali a quelli della radioterapia convenzionale (quella somministrata su tutta la mammella per una durata di 5-6 settimane) nelle pazienti come Lei che presentano una malattia a basso rischio di ricaduta locale. Un altro importante obiettivo dello studio è la valutazione del risultato estetico sulla mammella sottoposta all'intervento chirurgico.

La scelta tra la modalità tradizionale (25 gg di trattamento) e quella breve (5 gg di trattamento) non dipende dai medici che la seguono, ma avverrà secondo un metodo di assegnazione del tutto casuale (randomizzazione) che rappresenta la modalità comunemente utilizzata negli studi clinici controllati simili a quelli a cui La invitiamo a partecipare. Solo in questo modo sarà possibile raccogliere dati attendibili sull'uguaglianza tra i due trattamenti.

CHE COSA IMPLICA ADERIRE ALLO STUDIO?

Nel gruppo di pazienti che riceve trattamento sperimentale la radioterapia verrà somministrata sull'area dove è stato asportato il tumore due volte al giorno per 5 giorni lavorativi consecutivi. Le due somministrazioni

dello stesso giorno saranno distanziate da un intervallo di 6 ore. Nel gruppo di pazienti che riceve la terapia standard verrà invece eseguita una irradiazione di tutta la mammella per un totale di 5-6 settimane di trattamento, una seduta al giorno per 5 giorni alla settimana. Il trattamento radioterapico in ogni caso dovrà iniziare entro 12 settimane dall'intervento chirurgico, a meno che non venga prima somministrata una chemioterapia. In quest'ultimo caso la radioterapia inizierà almeno due settimane dopo la somministrazione dell'ultimo ciclo di chemioterapia. La chemioterapia e la radioterapia possono essere prescritte in relazione al diametro del tumore e di altri fattori di rischio. La Sua partecipazione a questo studio non influenzerà comunque questi trattamenti aggiuntivi.

Se deciderà di partecipare allo studio le saranno prescritti i seguenti esami e procedure:

Prima dell'entrata in studio

Anamnesi, Mammografia, Rx torace, Ematochimici, Ecografia del fegato/ Scintigrafia ossea (in base alle indicazioni del Suo medico curante), Fotografia delle mammelle

Dopo il trattamento

Anamnesi ed esame obiettivo (a 6 mesi e 12 mesi per il 1° anno, ogni 6 mesi dal 2° anno al 5°anno Mammografia (annualmente)

Ematochimici, Ecografia epatica, RX torace, scintigrafia ossea (quando indicati)

Fotografie delle mammelle (a 6 e 12 mesi e poi annualmente)

Valutazioni del risultato estetico (a 6 e 12 mesi e poi annualmente)

PER QUANTO TEMPO PARTECIPERO' ALLO STUDIO?

Lo studio prevede l'esecuzione del trattamento radiante e poi le visite di controllo, che saranno programmate ogni 6 mesi per i primi 3 anni poi annualmente per almeno 5 anni.

I medici che partecipano allo studio potrebbero chiederLe di interrompere lo studio nel Suo esclusivo interesse se nel frattempo emergessero nuove informazioni scientifiche che permettessero di stabilire qual è il trattamento migliore.

Peraltro Lei può decidere di sospendere la Sua partecipazione allo studio in qualsiasi momento, ma la preghiamo di rivolgersi ai medici sperimentatori o al Suo medico curante per discutere tale decisione.

QUALI SONO I RISCHI DELLO STUDIO?

I possibili effetti collaterali durante lo studio sono elencati qui sotto e saranno discussi regolarmente con gli sperimentatori o con il Suo medico curante. Ve ne potrebbero essere anche altri che non sono prevedibili. Le saranno somministrati farmaci che limitano l'entità degli effetti collaterali. Gli effetti collaterali saranno sostanzialmente gli stessi indipendentemente dal tipo di trattamento radioterapico. E' probabile che sia con il trattamento sperimentale che con quello tradizionale la maggior parte degli effetti scompaia al termine o a breve distanza dal trattamento; raramente essi possono risultare permanenti. E' possibile altresì che il trattamento radioterapico sperimentale risulti meno efficace o più efficace della radioterapia standard nel controllare e/o nel prevenire la ricomparsa del tumore.

Gli effetti collaterali di sotto elencati possono essere comunque presenti indipendentemente dal tipo di trattamento radioterapico eseguito.

Effetti collaterali probabili (interessano oltre il 10 % delle pazienti trattate)

- Astenia durante il trattamento e per alcune settimane dopo di esso
- Dolore e tensione dei muscoli toracici dalla parte trattata
- Arrossamento della pelle durante il trattamento e per alcune settimane dopo di esso
- Modesto gonfiore della mammella
- La pelle nella zona trattata può diventare un po' più scura, e in alcuni casi può restarlo indefinitamente

Effetti collaterali meno probabili (3-9% delle pazienti trattate)

- Desquamazione cutanea nell'area trattata
- Dolore dell'area trattata

Effetti collaterali rari ma importanti (meno del 3% delle pazienti trattate)

- Tosse
- Difficoltà respiratorie

- Infiammazione del pericardio (è il sacco che circonda il cuore)
- Infiammazione del muscolo cardiaco
- Frattura di una o più coste dalla parte trattata

Rischi riproduttivi: l'effetto delle radiazioni può essere nocivo per un neonato durante l'allattamento o per un feto in utero della paziente in corso di trattamento. Per questo motivo pazienti gravide e durante l'allattamento non sono candidate a partecipare allo studio ed è richiesta per le pazienti in età fertile contraccezione non ormonale.

ESISTONO BENEFICI DERIVANTI DALLA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO

Se decide di partecipare allo studio vi possono essere o non essere benefici diretti per la Sua condizione di salute. Gli sperimentatori ritengono che la conduzione dello studio possa essere utile per le pazienti affette da carcinoma della mammella del futuro.

QUALI ALTRE POSSIBILITA' DI SCELTA ESISTONO?

Lei può ovviamente decidere di non partecipare a questo studio. In questo caso riceverà la radioterapia standard della mammella, quella cioè che prevede il trattamento della durata di 25 giorni.

CONFIDENZIALITA'

Il medico responsabile dello studio Le chiederà alcuni dati personali, quali le Sue iniziali, il sesso, la data di nascita, i dati clinici ed eventuali altri dati. Queste informazioni sono importanti per una corretta esecuzione dello studio. Questi dati saranno trattati nel pieno rispetto del D.L. 196 del 30.06.2003 e successive modifiche ed integrazioni, cioè la legge sulla tutela dei dati personali. Il Medico responsabile dello studio utilizzerà i suoi dati in maniera rigorosamente anonima e la Sua identità non sarà comunque mai rivelata, in quanto Lei sarà identificato esclusivamente con un numero. Ai sensi della Legge sulla tutela dei dati personali, Titolare del trattamento dei Suoi dati personali è l'Ente Ospedaliero presso il quale la sperimentazione si svolge ed i Responsabili sono quelli nominati dal medesimo Ente ospedaliero.

La informiamo che sia per le Autorità sanitarie italiane o estere, è molto importante poter esaminare le cartelle cliniche originali dei pazienti allo scopo di adempiere alle normative che regolano le sperimentazioni cliniche. Di conseguenza, Le chiediamo di autorizzare il Medico dell'ospedale a far esaminare, solo per tali scopi, le cartelle originali al personale qualificato delle Autorità sanitarie o del Comitato Etico. Lei avrà in ogni momento diritto di ritirare La sua autorizzazione a quanto indicato al punto precedente e di interrompere la Sua partecipazione allo studio, senza che ciò comporti conseguenze in alcun modo pregiudizievoli per Lei.

In ogni caso Lei avrà pieno accesso, tramite il Medico dell'ospedale o il Suo medico personale, alle informazioni che La riguardano, con facoltà di esercitare in merito a tali informazioni tutti i diritti di cancellazione, trasformazione, integrazione, aggiornamento, rettifica e blocco entro i limiti previsti dal D.L. 196 del 30.06.03 in materia di tutela dei dati personali.

QUALI SONO I COSTI?

La partecipazione a questo studio non implica per Lei alcun costo aggiuntivo. In caso di problemi medici derivanti dalla partecipazione allo studio è prevista un'assistenza senza costi aggiuntivi, ma non è prevista una compensazione in termini economici. Lo studio è coperto dall'assicurazione dell'Azienda Ospedaliera. Non riceverà alcun compenso economico per la partecipazione allo studio.

QUALI SONO I SUOI DIRITTI COME PARTECIPANTE?

L'adesione a questo studio è volontaria, come già sottolineato, può decidere di non partecipare o di abbandonare lo studio in ogni momento. L'abbandono dello studio non comporterà penalizzazioni di alcun tipo. Le saranno comunicate tutte le novità che possano riguardare la Sua salute o influenzare il Suo desiderio di continuare a partecipare allo studio. Firmando la parte del presente documento denominata "Consenso Informato scritto", Lei non perde alcun diritto legale.

A CHI PUO' RIVOLGERSI PER OTTENERE INFORMAZIONI O RISOLVERE I PROBLEMI CHE DOVESSERO EMERGERE NEL CORSO DELLO STUDIO?

Ricercatore responsabile o medico da lui delegato : Dr.....

Tel :.....

CONSENSO INFORMATO SCRITTO

Io sottoscritta dichiaro di accettare la proposta di partecipare allo studio clinico di ricerca descritto nel presente documento.

Il mio consenso è espressione di una libera decisione, non influenzata da promesse di benefici economici o di altra natura, né da obblighi nei confronti del Medico responsabile dello studio.

Sono consapevole di essere libera di ritirarmi dallo studio in qualsiasi momento io lo desidero, e di poter esigere di essere successivamente curata con le terapie di impiego comune per il trattamento della malattia di cui soffro. Sono consapevole, inoltre, di non avere l'obbligo di motivare la mia decisione di ritirarmi dallo studio, a meno che essa non derivi dalla comparsa di disturbi, effetti indesiderati o non previsti. In tal caso, mi impegno fin d'ora a comunicare tempestivamente al Medico responsabile dello studio la natura e l'entità dei miei sintomi.

Ho letto e compreso quanto riportato sopra (paragrafo 13, Appendice II), ho formulato domande e ricevuto risposte sugli aspetti che non mi erano chiari. Ho avuto la possibilità e il tempo necessario di considerare la mia partecipazione allo studio, di esaminare questo consenso informato e di discuterlo con altre persone.

Esprimo il consenso, anche ai sensi del D.L.196 del 30.06.03 in materia di tutela dei dati personali, affinché i dati delle mie cartelle cliniche relative allo studio vengano resi disponibili dal Medico responsabile dello studio al personale qualificato delle Autorità Sanitarie o dal Comitato Etico nel totale rispetto dei miei diritti così come precisatimi nella parte informativa di questo documento. Acconsento in particolare che il trattamento dei miei dati personali, ivi compresi quelli inerenti allo stato di salute e alla vita sessuale, venga effettuato per gli scopi specifici della ricerca nei limiti e con le modalità indicatemi nel presente documento di informazione e consenso.

Qualora io lo desidero, il mio Medico di famiglia, o altro medico da me indicato, sarà informato circa la mia partecipazione a questo studio.

Confermo che mi è stata consegnata copia del presente documento informativo e di consenso.

La Paziente	Firma	Data
Il Rappresentante/i Legalmente riconosciuto/i	Firma	Data

DICHIARAZIONE DELLO SPERIMENTATORE

Dichiaro di aver fornito alla paziente informazioni complete e spiegazioni dettagliate circa la natura, le finalità, le procedure e la durata di questo studio clinico di ricerca.

Dichiaro inoltre di aver fornito alla paziente il foglio informativo ed una copia datata e firmata del modulo di Consenso informato.

FIRMA DELLO SPERIMENTATORE

DATA

ALLEGATO I

PROGRAMMA DI ASSICURAZIONE DI QUALITÀ DELLO STUDIO

Lo studio prevede programmi di controllo di qualità e verifica (CQ) per documentare l'adeguatezza dei trattamenti e dei dati raccolti, per rendere omogenee le procedure dei diversi centri partecipanti in relazione ai trattamenti eseguiti (Irradiazione in toto della mammella o irradiazione parziale 3D-CRT) e al reporting dei dati.

Sono previsti:

- controlli per l'accreditamento preliminare della struttura, relativi a dotazioni e procedure
- controlli di qualità per l'accreditamento definitivo (controlli iniziali) e per il monitoraggio dello studio (controlli random).

I centri saranno accreditati solo dopo aver valutato le dotazioni tecnologiche della struttura e dopo un controllo di qualità sulle modalità esecutive dell'iter terapeutico previsto dal protocollo. La documentazione relativa ai C.Q. è gestita dal Centro di coordinamento ed analizzata da un gruppo di revisori.

Controlli per l'accreditamento preliminare della struttura.

L'adesione del centro di radioterapia al protocollo di studio è subordinata alla disponibilità di una adeguata dotazione tecnologica e di una casistica sufficiente per il reclutamento dei pazienti (50 pazienti anno reclutabili), desumibile dai dati dichiarati sul questionario informativo iniziale allegato alla scheda di adesione. E' previsto inoltre che ogni centro partecipi ad un dummy-run preliminare prima di iniziare il reclutamento dei pazienti.

Il **questionario informativo iniziale** riporterà dati relativi a: indirizzo, recapiti telefonici e caratteristiche del centro partecipante (università, A.O., AUSL, centro privato), N° pazienti trattati /die, N° pazienti/anno reclutabili, tipo di simulatore in dotazione e modalità di simulazione utilizzata, TPS in dotazione e caratteristiche dei TPS utilizzati per lo studio, caratteristiche delle unità di terapia utilizzate e loro protocolli di calibrazione, disponibilità di Unità di backup, nominativo dei responsabili e ricercatori referenti (radioterapisti, fisici, dosimetristi).

Il **controllo di qualità iniziale con dummy-run** valuterà l'adeguatezza dei piani di cura elaborati in base a quanto previsto dal protocollo.

Verranno forniti dati relativi ad un caso clinico di riferimento con immagini DICOM della TC-RT Plan da utilizzare per lo studio del piano di cura. Sulle scansioni TC dovranno essere individuati e riportati i volumi di interesse previsti dal protocollo e dovrà essere elaborato un piano di trattamento che consenta il rispetto dei "dose-constraints" stabiliti. La documentazione relativa al piano di trattamento e i dati sulla prescrizione di dose, calcolo delle unità monitor, istogrammi dose-volume (DVH in dose assoluta per CTV e OAR) saranno inviati al Centro di coordinamento per la revisione.

Saranno oggetto di valutazione :

1. Scheda raccolta dati per elegibilità e randomizzazione
2. Scheda raccolta dati clinici e tecnici, relativa alle caratteristiche del paziente, alla patologia e al trattamento
3. Stampe delle immagini assiali CT con i reperi utilizzati (clips metalliche) e delle immagini relative alle distribuzioni di dose sulle sezioni assiali, coronali e sagittali che includono l'isocentro (con piani somma nel caso siano previsti boost)
4. BEV e DRR dei campi adottati e/o ortogonali per isocentro
5. DVH per i volumi di interesse (vedi sopra)
6. Output del TPS relativo ai fasci e alle geometrie di irradiazione (UM, Energia, modificatori del fascio, dimensioni e angoli di incidenza dei campi)
7. Documentazione relativa alle prescrizioni e all'esecuzione del trattamento.

Controlli di qualità iniziali per l'accreditamento definitivo, e random per il monitoraggio dello studio.

L'accreditamento definitivo del centro reclutante è subordinato ai controlli eseguiti sui trattamenti, sulle procedure e sulla documentazione dei primi tre pazienti randomizzati, per ogni gruppo sperimentale, per ogni centro.

Sono previsti controlli sia per il braccio sperimentale di irradiazione parziale della mammella (3D-CRT) sia per il braccio di controllo (RT convenzionale)

Il controlli prevedono una revisione rapida della documentazione fornita (con richiesta di precisazioni e correzioni in caso di violazioni di protocollo), seguita da una analisi approfondita che escluda l'esistenza di non conformità (durante questa fase il centro può proseguire il reclutamento dei pazienti). Se le verifiche eseguite confermeranno il rispetto del protocollo, il centro partecipante sarà certificato e verrà sottoposto solo a controlli periodici , random, su casi selezionati dal Data Center (1 caso ogni 30 pazienti reclutati).

Saranno oggetto di verifica iniziale e random (per l'irradiazione standard o parziale):

1. documenti e referti che attestano il rispetto dei criteri di inclusione, la randomizzazione e la correttezza delle informazioni riportate nelle schede raccolta dati (fotografie per tossicità ed esito estetico), inclusi quelli relativi alla terapia medica effettuata (per i pazienti per i quali è prevista terapia adiuvante), alla tossicità acuta e tardiva osservata e al risultato clinico ottenuto.
2. immagini CT utilizzate per il piano di trattamento
3. la documentazione cartacea relativa alla prescrizione, alla pianificazione del trattamento (parametri dosimetrici e di geometria di irraggiamento, distribuzioni di dose , DVH, BEV, PDT – somma per il boost) e alla sua esecuzione (DRR , Rx simulazione e Immagini portali , con evidenziati GTV , e PTV, sistemi di contenzione utilizzati, fotografie di set up , dosi erogate, frazioni , date relative alle sedute di RT ed eventuale intervallo fra le frazioni).
4. Film portali o copia cartacea di tutti i controlli effettuati in corso di RT, come pure la documentazione relativa ad eventuali modifiche del piano di cura o dell'iter terapeutico.

Ogni deviazione dal protocollo radioterapico sarà classificata in base alla sua criticità .

Per quanto riguarda i controlli sui dati dosimetrici e sulle distribuzioni della dose saranno considerate violazioni maggiori, inaccettabili :

1. Dose max che eccede 120% della dose prescritta
2. DVH per PTV: 90% della dose prescritta copre < del 90% del PTV
3. DVH per OAR: dati > al 5% del valore specificato.

Saranno inoltre considerate violazioni maggiori :

1. non rispetto dei criteri di eleggibilità
2. schede di raccolta dati incomplete per dati ritenuti indispensabili
3. assenza di clips
4. discrepanze tra Rx simulazione o DRR e Immagini Portali superiori ai limiti previsti dal protocollo (> 10 mm, in quanto si prevedono 10 mm tra CTV e PTV)
5. avvio della RT oltre il limite consentito dal protocollo
6. Dosi prescritte erogate in un tempo totale > 10 giorni per PBI e superiore a 2 settimane rispetto al previsto (5 – 7 settimane) per l'irradiazione in toto della mammella.

La gestione delle non conformità sarà oggetto di discussione tra i centri partecipanti, il centro di coordinamento, i data manager e i comitati scientifici di controllo.

ALLEGATO II: RTOG Acute and Late Radiation Morbidity Scoring Scheme

RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme						
ORGAN TISSUE	0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	5
SKIN	None	Slight atrophy; Pigmentation change; Some hair loss	Patch atrophy; Moderate telangiectasia; Total hair loss	Marked atrophy; Gross telangiectasia	Ulceration	
SUBCUTANEOUS TISSUE	None	Slight induration (fibrosis) and loss of subcutaneous fat	Moderate fibrosis but asymptomatic; Slight field contracture; <10% linear reduction	Severe induration and loss of subcutaneous tissue; Field contracture > 10% linear measurement	Necrosis	
MUCOUS MEMBRANE	None	Slight atrophy and dryness	Moderate atrophy and telangiectasia; Little mucous	Marked atrophy with complete dryness; Severe telangiectasia	Ulceration	D E
SALIVARY GLANDS	None	Slight dryness of mouth; Good response on stimulation	Moderate dryness of mouth; Poor response on stimulation	Complete dryness of mouth; No response on stimulation	Fibrosis	A T
SPINAL CORD	None	Mild L'Hermitte's syndrome	Severe L'Hermitte's syndrome	Objective neurological findings at or below cord level treated	Mono, para quadriplegia	H
BRAIN	None	Mild headache; Slight lethargy	Moderate headache; Great lethargy	Severe headaches; Severe CNS dysfunction (partial loss of power or dyskinesia)	Seizures or paralysis; Coma	D I R
EYE	None	Asymptomatic cataract; Minor corneal ulceration or keratitis	Symptomatic cataract; Moderate corneal ulceration; Minor retinopathy or glaucoma	Severe keratitis; Severe retinopathy or detachment Severe glaucoma	Panophthalmitis/Blindness	E C E
LARYNX	None	Hoarseness; Slight arytenoid edema	Moderate arytenoid edema; Chondritis	Severe edema; Severe chondritis	Necrosis	T I
LUNG	None	Asymptomatic or mild symptoms (dry cough); Slight radiographic appearances	Moderate symptomatic fibrosis or pneumonitis (severe cough); Low grade fever; Patchy radiographic appearances	Severe symptomatic fibrosis or pneumonitis; Dense radiographic changes	Severe respiratory insufficiency/continuous O2/Assisted ventilation	Y R E
HEART	None	Asymptomatic or mild symptoms; Transient T wave inversion & ST Changes; Sinus tachycardia >110	Moderate angina on effort; Mild pericarditis; Normal heart size; Persistent abnormal T wave and ST changes ; Low ORS	Severe angina; Pericardial effusion; Constrictive pericarditis; Moderate heart failure; Cardiac enlargement; EKG abnormalities	Tamponade/Severe heart failure/Severe constrictive pericarditis	L A T

		(at rest)				E D
ESOPHAGUS	None	Mild fibrosis; Slight difficulty in swallowing solids; No pain on swallowing	Unable to take solid food normally; Swallowing semi-solid food; Dilation may be indicated	Severe fibrosis; Able to swallow only liquids; May have pain on swallowing Dilation required	Necrosis/Perforation Fistula	T O
SMALL/LARGE INTESTINE	None	Mild diarrhea; Mild cramping; Bowel movement 5 times daily Slight rectal discharge or bleeding	Moderate diarrhea and colic; Bowel movement >5 times daily; Excessive rectal mucus or intermittent bleeding	Obstruction or bleeding, requiring surgery	Necrosis/Perforation Fistula	R A D I
LIVER	None	Mild lassitude; Nausea, dyspepsia; Slightly abnormal liver function	Moderate symptoms; Some abnormal liver; function tests; Serum albumin normal	Disabling hepatic insufficiency; Liver function tests grossly abnormal; Low albumin; Edema or ascites	Necrosis/Hepatic coma or encephalopathy	A T I O
KIDNEY	None	Transient albuminuria; No hypertension; Mild impairment of renal function; Urea 25-35 mg%; Creatinine 1.5-2.0 mg%; Creatinine clearance > 75%	Persistent moderate albuminuria (2+); Mild hypertension; No related anemia; Moderate impairment of renal function; Urea > 36-60mg% Creatinine clearance (50-74%)	Severe albuminuria; Severe hypertension Persistent anemia (< 10%); Severe renal failure; Urea >60 mg% Creatinine >4.0 mg% Creatinine clearance < 50%	Malignant hypotension; Uremic coma/Urea > 100%	N E F F E
BLADDER	None	Slight epithelial atrophy; Minor telangiectasia (microscopic hematuria)	Moderate frequency; Generalized telangiectasia; Intermittent macroscopic hematuria	Severe frequency & dysuria Severe generalized Telangiectasia (often with petechiae); Frequent hematuria; Reduction in bladder capacity (< 150 cc)	Necrosis/Contracted bladder (capacity < 100 cc); Severe hemorrhagic cystitis	C T S
BONE	None	Asymptomatic; No growth retardation; Reduced bone Density	Moderate pain or tenderness; Growth retardation; Irregular bone sclerosis	Severe pain or tenderness; Complete arrest of bone growth; Dense bone sclerosis	Necrosis/Spontaneous fracture	
JOINT	None	Mild joint stiffness; Slight limitation of movement	Moderate stiffness; Intermittent or moderate joint pain; Moderate limitation of movement	Severe joint stiffness; Pain with severe limitation of movement	Necrosis/Complete fixation	