

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
Oncologia Ematologia e Patologia**

Ciclo XXX

Settore Concorsuale: 06/D3

Settore Scientifico Disciplinare: MED/06

TITOLO TESI

SHORT COURSE ACCELERATED RADIATION THERAPY IN PALLIATIVE CARE

Presentata da: Dott.ssa Jenny Capuccini

Coordinatore Dottorato

Prof. Pier Luigi Lollini

Supervisore

Prof. Alessio G. Morganti

Esame finale anno 2018

INDEX	pg.2
I. ABSTRACT	pg.3
II. INTRODUCTION	pg.5
III. SHARON FASE I-II RESULTS	pg.12
III.1. SHARON BONE	pg.13
III.2. SHARON ELDERLY	pg.28
III.3. SHARON HEAD AND NECK	pg.41
IV. SHARON FASE III TRIALS PROTOCOLS	pg.57
IV. 1 SHARON-ESOPHAGUS	pg.58
IV. 2 SHARON-BONE	pg.70
IV. 3 SHARON-ABDOMEN	pg.86
IV. 4 SHARON-THORAX	pg.102
IV. 5 SHARON- PELVIS	pg.118
IV. 6 SHARON-HEAD AND NECK	pg.134
IV.7 SHARON-BRAIN	pg.149

La radioterapia palliativa costituisce una fondamentale risorsa per il controllo dei sintomi e nel miglioramento della qualità della vita del paziente in fase avanzata di malattia. I sintomi che più frequentemente affliggono questo tipo di pazienti sono il dolore, il sanguinamento, la disfagia, l'ostruzione, il vomito, la nausea. La gran parte di questi possono beneficiare di un trattamento radiante esterno ipofrazionato con una buona percentuale di risposte complete, variabile a seconda del sintomo considerato, ma che si attesta mediamente sul 56-70%.

Normalmente un trattamento ipofrazionato, se escludiamo le lesioni metastatiche ossee non complicate in cui la frazione unica (800 cGy in 1 frazione) è lo standard, prevede che vengano erogati 30 Gy in 10 frazioni (1 frazione/die) o 20 Gy in 5 frazioni (1 frazione/die).

Il Progetto SHARON (*Short Course Accelerated Radiation Therapy*), basandosi su studi di Fase I-II di dose-escalation che hanno definito la MDT (dose massima tollerata), si costituisce di 7 studi di Fase II-randomizzati (1:1 su disegno di Simon) che mirano a comparare l'efficacia sul sintomo di un ipofrazionamento convenzionale confrontato con un ipofrazionamento accelerato.

Nello specifico, il frazionamento che proponiamo prevede l'erogazione di 4.5-5 Gy per due volte al giorno a distanza di 6-8 ore per due giorni consecutivi.

Il GTV sarà identificato dalla lesione macroscopica (dettagliato nel singolo protocollo), il CTV dal GTV+ un margine di 2 cm e il PTV dal CTV+ 1 cm di margine isotropico.

Saranno descritti i risultati dei trials di Fase I-II Sharon-Bone, Sharon Head and Neck e Sharon Elderly (pooled analysis) e i sette trials di Fase II randomizzati per tutti i distretti corporei interessati (bone, head & neck, brain, esophagus, pelvis, abdomen e thorax).

Palliative radiotherapy is a key resource for symptoms control and improvement patient's life expectancy in advanced stage of illness. The most common symptoms that afflict this type of patients are pain, bleeding, dysphagia, obstruction, vomiting, nausea. Most of these can benefit from a hypo-fractionated radiation treatment with a good percentage of complete responses, variable depending on the symptom considered, but on average 56-70%.

Normally a hypo-fractionated treatment, excluding uncomplicated bone metastases where the single fraction (800 cGy in 1 fraction) is the standard, provides for 30 Gy delivered in 10 fractions (1 fraction / day) or 20 Gy in 5 fractions (1 fraction / day).

SHARON Project (*Short Course Accelerated Radiation Therapy*), based on dose-escalation Phase I-II studies that defined the MDT (maximum tolerated dose), is made up of 7 randomized Phase III trials (1:1 on Simon's design) that aim to compare the effectiveness on the symptom control of a conventional hypo-fractionated radiotherapy compared with an accelerated hypo-fractionated treatment.

Specifically, the fractionation we propose provides the delivery of 4.5-5 Gy twice a day at a distance of 6-8 hours for two consecutive days.

GTV will be identified by macroscopic lesion (detailed in the single protocol), CTV by GTV + a margin of 2 cm and the PTV from CTV + 1 cm of isotropic margin.

There will be described the results of the Sharon-Bone Phase I-II trial, Sharon Head and Neck Phase I-II trial and Sharone Elderly (pooled analysis phase I-II trials) and the seven randomized Phase III trials for all the described body regions (Abdomen RT 15-01, Brain RT 15-02, Thorax RT 15-03, Pelvis RT 15-04, H&N RT 15-05, Bone RT 15-06, Esophagus RT 15-07)

II. INTRODUCTION

Palliative radiotherapy is a key resource for symptoms control and improving the quality of life in patients with advanced stages of cancer disease. The symptoms that most frequently affect this type of patients are pain, bleeding, dysphagia, obstruction, vomiting, nausea. Most of these can benefit from hypofractionated radiation treatment with a good complete response rate, variable according to the considered symptoms, but which usually stands at 56-70%

Normally an hypofractionated treatment, if we exclude the metastatic bone lesions uncomplicated where the single fraction (800 cGy/fr) is the standard, expected to be delivered 30 Gy in 10 fractions (1 fraction / day) or 20 Gy in 5 fractions (1 fraction / day).

This means that a patient with a poor prognosis around 6 months, in most cases faces up a treatment that may last for 1 or 2 weeks

The SHARON Project (Short Course Accelerated Radiation Therapy) based on phase I-II dose-escalation studies that have defined the MDT (maximum tolerated dose), it is therefore of 7 Phase II randomized (1:1) aimed to comparing the efficacy on the symptom control of a conventional hypofractionated treatment compared with an accelerated hypofractionated treatment.

Specifically, the fractionation that we propose includes the delivering of 4.5-5 Gy twice a day at 6-8 hours distance for two consecutive days.

The GTV will be identified by the macroscopic lesion (detailed in the single protocol), the CTV from GTV + a 2 cm margin and the PTV from CTV + 1 cm isotropic margin.

They will describe the results of the Phase I-II trials Sharon-Bone and the seven trials Phase II randomized to all body areas affected.

Since shortly after the discovery of the x-ray, radiotherapy has been used to palliate symptoms of advanced cancer¹. Radiotherapy for palliation of symptoms is distinct from radiotherapy delivered as a curative treatment.

As described by Parker in a treatise on palliative radiotherapy in JAMA in 1964, the ground rules for delivering palliative radiotherapy are different from the rules for delivering curative radiotherapy: with palliative radiotherapy, treatment time must be short, convenience and cost must be considered, and side effects of radiotherapy must be minimized².

These basic principles have underscored many years of research and practice in palliative radiotherapy exploring different dose-fractionation schemes to palliate symptoms. However, with advances in imaging and systemic therapies for cancer over the past 30 years, it is now possible to detect metastases that are progressing before these metastases cause symptoms.

As such, Van Oorschot and colleagues defined a classification scheme for palliative radiotherapy that differentiates palliative radiotherapy used for treatment of symptoms versus palliative radiotherapy used for management of signs of progressive cancer in *Seminars in Oncology* in 2011. The authors argue that with radiotherapy delivered for symptoms of advanced cancer, the principles of Parker still hold, but for the treatment of signs of progressive cancer (i.e., a growing bone metastasis that is not yet symptomatic but possesses imaging characteristics concerning for impending pathologic fracture), longer courses of radiotherapy with higher doses and more conformal techniques may be warranted for local tumor control and modest side effects may be warranted³.

Such guidance advances an approach to palliative radiotherapy that distinguishes between indications for short-course radiotherapy versus more prolonged courses the recent literature provides a working hypothesis and suggest a prognosis-driven approach to the utilization of palliative radiotherapy that complements the signs versus symptoms approach of Van Oorschot.

Decision-making in palliative radiotherapy is a complex process that must involve the patient and any individuals who support the patient in decision-making (often the family), as well as other medical team members, including a radiation oncologist, a medical oncologist, a surgeon or interventionalist, a primary care physician, and a palliative care or hospice physician.

Decisions about radiotherapy must incorporate patient prognosis; patient performance status and quality of life; patient and family overall goals for care; patient and family understanding of radiotherapy including potential benefits such as likelihood and timeliness of efficacy, as well as potential burdens including trips to and from the radiotherapy center and radiotherapy side effects; previous and planned treatments including radiotherapy, surgery and systemic therapies, alternatives to radiotherapy that may have similar effect on symptoms or local tumor control³.

Such factors are, by definition, complex and must be individualized to each patient in each clinical situation.

It has been well-documented that clinicians are poor predictors of patients prognosis⁴. In palliative radiotherapy, clinicians traditionally have not been better at estimating prognosis than colleagues in other areas of oncology^{5,6}.

However, over the past 10 years, a number of models to predict patient life expectancy have been developed.

Chow and colleagues examined a large cohort of patients referred for palliative radiotherapy and developed, and then validated a predictive model that uses the number of risk factors to determine prognosis⁷. After collecting data on many variables including symptoms from the Edmonton Symptom Assessment Scale for 395 patients, the authors found that non-breast primary, metastases

to sites other than bone, and Karnofsky performance status (KPS) < 60% were the three risk factors that discriminated survival into three categories (0-1 risk factors, 2 risk factors, or 3 risk factors) with significantly different survival times.

The data were subsequently validated with an additional 445 patients from the same institution and then validated with a group of 468 patients at another institution. Patients with 0-1 risk factors had a median survival of 31 weeks (95% confidence interval [CI], 31-50 weeks), patients with 2 risk factors had a median survival of 6 weeks (95% CI, 5-10 weeks)⁸.

While other investigators have generated distinct prognostic models for survival for patients referred for palliative radiotherapy⁹, the number of risk factors model has the best validation and should serve as the basis for predicting survival among patients referred for palliative radiotherapy while further data are generated.

To help with collaboration, prognostication, and decision-making, some radiotherapy centers have developed dedicated palliative radiotherapy programs, either alone or in conjunction with palliative care teams.

The rapid access palliative radiotherapy programs throughout Canada have allowed improved patient access to radiotherapy and have allowed in depth study of the management of bone metastases^{10,11}.

Moreover, some centers have created dedicated programs for management of patients with brain metastases, addressing the full range of physical, psychosocial, emotional and spiritual needs in patients with new brain metastases while helping with decision-making regarding treatment options¹².

Such integrated programs are well-received and are likely to become more common, enhancing patient, family, and team satisfaction with care¹³.

Palliative radiotherapy is a cost-effective, efficacious treatment for many symptom from locally advanced or metastatic tumors, even for patients with short live expectancy¹⁴. Radiotherapy can be an effective treatment for pain, neurologic symptoms, relief of obstructive symptoms and relief from bleeding or ulcerated lesions.

Palliative radiotherapy also may be used to assist with maintenance of local tumor control in areas likely to become symptomatic, including brain metastases, impending pathologic fractures, or cord compression or after other palliative intervention.

Conventional fractionation uses between 1.8 and 2.0 Gy fractions delivered daily, often to total doses of 50-80 Gy when used in patients treated with curative intent. In contrast, hypofractionated radiotherapy (doses > 2.0 Gy per day, often 3 to 8 Gy per day), are commonly used in the treatment of patients with advanced cancer.

The tradeoff is that hypofractionated radiotherapy allows patients to finish a course of radiotherapy more quickly, but based on the principles of radiobiology, carries a higher risk of long-term radiotherapy side-effects.

Higher doses per fraction can be used with highly conformal radiotherapy, including stereotactic radiotherapy (stereotactic radiosurgery [SRS], delivered in a single fraction, often to the brain, or fractionated stereotactic radiotherapy [SRT/ stereotactic body radiotherapy [SBRT], delivered in a multiple fractions).

Such highly conformal radiotherapy requires extra time in planning and quality assurance and may lead to delays in the delivery of radiotherapy, but it may improve local tumor control.

So, hypofractionation, as the name suggest, refers to the delivery of radiotherapy dose in a smaller number of treatments than would be used to deliver a traditional dosing scheme.

The daily fraction size, therefore, is larger than the size given in standard fractionation, commonly measuring between 3 Gy and 8 Gy. Most structures in the human body are divided into either early-responding or late-responding tissues, depending on whether they are more likely to manifest radiation damage around the time of the treatment course or months to years later, and larger fraction size correlates with greater damage to late-responding tissues.

Still, patients who are treated for symptom palliation commonly have limited survival, physical discomfort with transportation, and emotional disdain for prolonged treatment courses.

Shorter courses exemplify common sense end-of-life care, especially because most patients who are treated for symptom palliation will not survive to face the increased risk of long-term side effects associated with hypofractionated regimens.

Radiotherapy administered with palliative intent commonly makes up 40 % to 50% of the workload of any radiation oncology department ¹⁵.

These trends in palliative radiotherapy have demonstrated consistency over a lengthy period, with 14% of patients who have newly diagnosed primary tumors and 75% of patients who have recurrences or metastasis receiving only palliative radiation.

Although painful bone metastasis is the most common reason for the delivery of palliative radiotherapy, approximately 66% of palliative radiotherapy is delivered for the management of symptoms ¹⁶.

Surveys of hospice and palliative care professionals have revealed that many patients are not sent to radiotherapy for symptom control because of the length treatment course, radiotherapy expense, and difficulty with transportation.

Seventy-five percent of palliative care professionals believe that radiation oncologists are too reluctant to prescribe single-fraction therapy for their end-of-life patients¹⁷. These factors help to explain why only 1% of hospice patients in the United States receive radiotherapy, even though 50% of patients in hospice care have cancer, and most hospice professionals see radiotherapy as a useful tool for symptom palliation¹⁸. Differences in training and perception also contribute to the lack of coordination between specialties. Only 50% of hospice professionals believe that they are trained sufficiently to identify situations in which palliative radiotherapy may be useful. Palliative care professionals are likely to underestimate the potential usefulness of radiotherapy for clinical circumstances, including airway obstruction, hemoptysis, visceral pain, and dyspnea¹⁹. Conversely, although nearly 40% of radiation oncologists see themselves as members of the palliative care team rather than consultants to the team, only <10% of palliative care professionals see radiation oncologists as part of the palliative care team. Also, although 90% of radiation oncologists believe that they communicate well with patient's family members and physicians, < 50% of palliative care professionals would agree. Hospice and palliative care professionals also are much more likely to perceive that radiotherapy causes side effects than their radiation oncology colleagues²⁰.

Relatively few studies address hypofractionation in the palliative setting, and a number of those reports describe single-institution, retrospective data. Many of the prospective studies completed in the United States have collected data prior to the era when validated quality-of-life and symptom scores were widely available. The greatest wealth of hypofractionated palliative radiotherapy data has been accrued in the setting of painful bone metastasis, and the results conclusively display the worth of single-fraction treatment in appropriate patient groups. Research on hypofractionated radiotherapy for other symptoms has been carried out more commonly in countries where limited resources influence treatment allocation and where radiotherapists are reimbursed by the number of patients treated rather than by the length or complexity of the treatment course.

In this scenario we planned these trials aimed at patients in advanced stages of the disease whether outpatient or inpatient hospice.

Advanced tumors represent a difficult clinical problem. Patients QOL is worsened by symptoms such as pain, bleeding, dysphagia, nausea/vomiting, malnutrition, dehydration, dyspnea, small or large bowel obstruction, anoxia, abdomen distension, night sweats, fever and jaundice, foul smelling vaginal discharge, fungation and ulceration, deep venous thrombosis, urinary frequency, dysuria, hematuria, urinary retention or obstruction and lower extremity edema. Palliative radiotherapy is an important therapeutic option for these patients .

In fact, palliative radiotherapy is an effective method to reduce symptoms and improve quality of life in patients with advanced cancer. Ideally this treatment should be as short as possible to decrease the discomfort for patients. In fact, the clinical condition of these patients are often very serious because of symptoms caused by cancer.

For example, treatment duration of 2 days, instead of the traditional treatments of 2 weeks (eg 30Gy in 10 Fractions), could reduce the economic and logistical problems for both patients and health systems. Very short treatments could also promote integration with chemotherapy, avoiding the interruption of systemic treatment. Finally, for patients referred to hospice, or admitted to hospice, a short course treatment would prevent a long delay or interruption of this kind of assistance.

To deliver clinically relevant doses in a short time is necessary to use hypofractionated regimens. However, the use of hypofractionation could favor the occurrence of late side effects. It must be recognized that the risk of late effects in patients treated for palliation, is limited by the relatively short life expectancy. However, this risk should be considered given the presence of a limited percentage of long-term survivors. The use of twice daily fractionation reduces this risk. In fact, treatment duration of 2 days with twice daily fractionation was used in advanced cancer of the pelvis and H&N tumors.

However, administration of relatively high doses in such a short time also represents an accelerated treatment. The main risk of accelerated radiation therapy is an increase in acute toxicity. However, acute side effects may affect patients QoL and then defeat the main purpose of palliative radiotherapy. Therefore, to optimize this type of treatment, it is necessary to assess the maximum dose that can be administered without causing severe acute toxicity.

For these reasons in our center we planned a dose escalation study aimed at defining the MTD of short course radiation therapy in abdominal cancer. In that study we defined the dose to use in phase II clinical trials on short course radiotherapy in abdominal cancer. The early tolerability of this treatment was demonstrated at doses up to abdomen. In addition, the results of this experience suggests a good efficacy of this regimen in symptoms control.

Based on the results of the dose-escalation studies phase II trials were planned in our center. Aim of these studies was to evaluate tumor response, tolerability of this regimen in terms of late toxicity and efficacy in symptoms response.

And then, based on the documented tolerability of this regimen in terms of late toxicity and on the efficacy in symptom response rate, phase III trials were planned to compare this scheme with a more traditional palliative regimens (30 Gy in 10 fractions).

Phase I-II trials and randomized Phase III trials were planned for brain, head and neck, esophagus, thorax, abdomen, pelvis and complicated bone metastases.

III. SHARON FASE I-II RESULTS

III.1 SHARON BONE

SHORT COURSE ACCELERATED RADIATION THERAPY (SHARON) IN PALLIATIVE TREATMENT OF COMPLICATED BONE METASTASES: A PHASE I-II STUDY.

ABSTRACT

Purpose

To define the maximum tolerated dose (MTD) of a SHort course Accelerated RadiatiON therapy (SHARON) regimens and its efficacy on pain relief in patients with symptomatic and complicated bone metastases.

Methods and materials

A phase I trial in three dose-escalation steps was designed: 16 Gy (4 Gy/fraction), 18 Gy (4.5 Gy/fraction) and 20 Gy (5 Gy/fraction). Eligibility criteria included painful and complicated bone metastases and ECOG performance status ≤ 3 . Complicated bone metastases were defined as metastases with soft tissues invasion or impending fractures or spinal cord compression. Treatment was delivered in two days (twice daily fractionation) with at least 8 hours interval between fractions. Patients were treated in cohorts of 6 to 12 to define the MTD. The dose limiting toxicity (DLT) was defined as any acute toxicity \geq Grade 3 according to RTOG scale. The MTD was used to plan a phase II trial based on Simon's two-stage design with pain response as primary end-point. Pain was recorded using a Visual Analogic Scale (VAS). Impact on quality of life (QoL) was evaluated according to CLAS scales.

Results

A total of 45 patients received one of three dose levels of radiotherapy. The dose level of 20 Gy was determined to be the MTD in the phase I trial. The characteristics of the 45 enrolled patients were: M/F: 22/23; median age: 63.4 years (range: 37-87). The primary tumor sites were: breast (33.3%), lung (28.8%), prostate (8.8%), rectum (6.7%), kidney (4.4%), bowel (4.4%), thyroid (2.2%), stomach (2.2%), uterus (2.2%), penis (2.2%).

In the phase I of the study one patient (2.2%) presented Grade 3 (DLT) acute gastrointestinal toxicity at dose level of 20 Gy. Ten patients (22%) presented Grade 1 acute toxicity (cutaneous, hematological and genitourinary), four patients (8.8%) presented Grade 2 acute toxicity (hematological, gastrointestinal and genitourinary). No other Grade >2 acute toxicities were

recorded. With a median follow-up time of 7 months (range, 1 - 30 months), only 1 patient (2.2%) presented Grade 3 acute gastrointestinal toxicity (DLT).

In the phase II of the study two patients (20.0%) showed complete symptom remission and five patients (50.0%) partial remission, one patient (10.0%) no change in symptoms and two patients (20.0%) had symptoms progression.

The overall (complete plus partial) pain response was 82.2% (CI 0.95: 68.4% - 91.0%). Twelve patients (26%) with pain had complete pain relief, and 25 patients (55.5%) showed a decreased pain with a median Δ VAS reduction of 42%. Five patients (11.1%) showed stable pain level and 3 patients (6.6%) showed pain worsening.

Conclusions

Conformal short course radiotherapy in twice daily fractions for two consecutive days is well tolerated up to a total dose of 20 Gy and produces an encouraging rate of symptomatic response. A non-inferiority phase III trial has been planned to compare this regimen with a standard palliative regimen (30 Gy in 10 daily fractions).

INTRODUCTION

Complicated bone metastases represent a complex clinical problem. Patients quality of life (QoL) is worsened by symptoms such as pain, spinal cord compression, neurological disorders, hypercalcemia, and pathological fractures¹. Palliative radiotherapy (RT) is an effective and widely used therapeutic option to reduce symptoms and improve QoL.

In patients with painful uncomplicated bone metastases, single fraction treatments provide similar pain relief rates when compared to multiple fractions regimens⁶. On the contrary, in the treatment of complicated bone metastases (invasion of surrounding soft tissues, impending fractures, spinal cord compression) a standard RT regimen has not yet been defined although treatments in multiple fractions (20-30 Gy in 5-10 fractions) are generally recommended.

Ideally this treatment should be as short as possible to decrease the patients discomfort. In fact, the clinical condition of these patients are often very frail because of cancer-related symptoms. Therefore, treatment duration of 2 days, instead of the traditional 2-weeks long regimens (e.g. 30 Gy in 10 fractions), could reduce practical, economical, and logistic problems for both patients and radiotherapy departments. Very short treatments could also favor integration with systemic treatments, frequently needed in metastatic patients, while avoiding their interruption due to a

prolonged RT course. Finally, a short course RT treatment could prevent a long delay for patients referred to hospices or prolonged interruption of hospice or home-care assistance.

To deliver clinically relevant RT doses in a short time the use of hypofractionation is obviously useful. However, the use of hypofractionation could increase the incidence of late side effects. Although the risk of late effects in patients treated for palliation is generally low, due to the relatively short life expectancy, this risk cannot be neglected because of the increasing percentage of long-term survivors even in the metastatic setting.

The use of twice daily fractionation can reduce the risk of late effects due to the decreased dose per fraction. For this reason, RT regimens delivered in 2 days with twice daily fractionation were used in advanced cancer of the pelvis and in advanced H&N tumors^{7,8}.

However, the delivery of relatively high RT doses in such a short time also represents an accelerated treatment, leading to increased risk of acute toxicity. This risk cannot be underestimated because acute side effects may affect patients QoL and then hinder the main purpose of palliative RT.

Therefore, to safely test these accelerated treatments, it is necessary to assess the maximum dose which can be delivered without severe acute toxicity.

Based on this background, aim of this study was to define the maximum tolerated dose (MTD) of a short course palliative RT regimen for complicated bone metastases using a dose-escalation phase I design and to evaluate the efficacy of this dose level in terms of pain relief in a subsequent phase II trial.

MATERIALS AND METHODS

Eligibility criteria

Patients were required to have pathologically proven diagnosis of solid tumor, radiologically proven complicated bone metastases, and local pain. Particularly, patients had to have bone metastases with an extra osseous invasion and/or osteolytic lesions with impending pathologic fracture and/or spinal cord compression. The criteria of Mirels H. (2003) and of Van der Linden YM et al (2004) were used to identify patients with impending fracture²⁵, that is widely accepted, that 50% of bone mass must be destroyed by visualization in X-Ray²¹. Other inclusion criteria were: age > 18 years,

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 3 , no prior RT to the same

region. RT administration between chemotherapy courses was not an exclusion criteria but at least a

10 days interval was required from the end of systemic treatment. Pretreatment evaluation included a complete history, physical examination, complete blood count and computed tomography (CT) scans.

Information on status of pain and other symptoms, ECOG performance status and QoL, was recorded at baseline and at each follow-up. Pain was measured on the validated visual analogue self-assessment scale (VAS)⁹. Pain intensity and use of analgesics were also recorded according to IAEA scale (Pain and Drug scores)¹⁰, as shown in Table 1. The QoL indices were evaluated using the CLAS1, CLAS2 and CLAS3 visual analogue scales, considering well-being, fatigue and ability to perform daily activities, respectively. The feasibility of this method is related to the use of a linear analogue scale, as reported for pain evaluation and for several self-report questionnaires. The reliability and validity of this method were been also demonstrated and reported¹¹.

Study design and end-points

Phase I.

A dose escalation study was designed aimed at defining the MTD of a short course radiation treatment in the palliative setting. The recommended phase II dose is defined as the next lower dose level below the highest administered dose that is associated with dose limiting toxicity (DLT) in at least one third of the patients¹². DLT was defined as any acute toxicity \geq Grade 3, according to the RTOG scale¹³. A minimum of 6 patients were treated at each dose level. If DLT was observed in < 2 of 6 patients at a given dose level (providing that at least 3 months of follow-up had passed since the 6th patient enrolled at the last dose level completed the radiation treatment), the trial proceeded to the next dose level. If DLT occurred in 2 of 6 patients at a given dose level, treatment up to 6 additional patients was required at this dose level. If DLT occurred in > 2 patients of the six-patient cohort, dose escalation was stopped, and the dose level below that was considered the recommended Phase II dose. If DLT occurred in ≥ 4 patients of the expanded twelve-patient cohort,

dose escalation was stopped, and the next lower dose level below that was considered the recommended phase II dose. If DLT occurred in < 4 patients of the expanded twelve-patient cohort, the trial proceeded to the next level.

Phase II.

The sample size was calculated with the two-stage Minimax design by Simon¹⁴. The design tested the null hypothesis that the symptomatic rate for this population would improve from 10% (without treatment) to 30%, using an α error of 0.05 and a β error of 0.2. Thus, the first step was planned to include 15 patients. Enrollment interruption and closure of the study were planned in case of ≤ 1 symptomatic response, while in case of detection of at least 2 symptomatic responses, the study would enroll additional 10 patients up to a total number of 25 patients. The regimen would be considered inactive in case of $\leq 5/25$ responses.

Treatment

All patients underwent CT-simulation in the supine position. Simulation CT images were taken in 5-mm increments over the region of interest. The Clinical Target Volume (CTV) was defined as the complicated bone metastases (gross tumor volume, GTV) plus 1 cm margin and in spine including the above and below vertebra. A margin of 1 cm in all directions was added for the planning target volume (PTV). Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) was planned using the Oncentra MasterPlan (Nucletron B.V., Veenendaal, Netherland) treatment planning system. Patients received 16 Gy (4 Gy/fraction), 18 Gy (4.5/Gy fraction) or 20 Gy (5 Gy/fraction), in three dose levels, respectively. Based on linear quadratic equation considerations of expected late complications (α/β ratio: 3), the Equivalent Dose in 2 Gy fractions (EQD2) relative to the different dose levels was 24.1 Gy, 27.8 Gy and 32 Gy¹⁵. The dose was specified according to the ICRU Report 62¹⁶. Dose-volume histograms (DVHs) were calculated for the PTV and OARs. The treatment was delivered by an Elekta Precise Linac equipped with standard multi-leaf collimators (MLC). Patients were irradiated in two consecutive days with twice daily fractionation, with an interval of at least 8 hours between fractions. During treatment planning and delivery, the medical and physics staff performed two independent check for quality assurance, as previously reported¹⁷. Setup reproducibility was checked before any fraction using electronic portal imaging, as previously described¹⁸.

Follow-up evaluation

Fifteen days after treatment, all patients underwent the first evaluation. Afterwards, patients were followed at 2-month intervals. Evaluation consisted of history, physical examination and complete laboratory tests including a full blood count. Radiation acute and late toxicities were scored according to the RTOG and EORTC - RTOG toxicity scales, respectively¹³. Indices related to symptom relief, pain, drug score and QoL were recorded. Complete pain relief was defined as VAS score of 0. A reduction, but not resolutions of symptom severity, or a decrease in pain and drug score were considered to be a partial palliative response. Also, information about ECOG performance status and QoL was compared to baseline value and categorized as improved, stable, or worse.

Ethical considerations

All procedures were approved by the Internal Board Committee and the Institutional Ethic Committee, and were in accordance with the Helsinki Declaration, as revised in 2008. All patients provided written informed consent before study entry.

RESULTS

Patient characteristics

45 patients were enrolled in this trial: 20 patients in the phase I study and 25 patients in the phase II study. In the 1st and in the 2nd dose level one additional patient was enrolled before the assessment of last patient acute toxicity. Patients characteristics are detailed in Table 1. The primary tumor sites were: breast (33.3%), lung (28.8%), prostate (8.8%), rectum (6.66%), kidney (4.4%), bowel (4.4%), thyroid (2.2%), stomach (2.2%), uterus (2.2%), and penis (2.2%) (table 2).

Phase I.

Since no patient experienced DLT, patient accrual proceeded up to the third level. Acute toxicities for every cohort of the phase I study are detailed in Table 3. Grade 1 skin erythema (1 patient at 18 Gy level) and Grade 1 esophagitis (1 patient at 20 Gy level) were the only two toxicities recorded.

Overall, no patient developed Grade ≥ 2 acute toxicity. No patient died within 30 days.

Phase II.

In the first stage of the trial's design, 15 patients were enrolled and treated with 20 Gy. Two patients (20.0%) showed complete symptom remission and five patients (50.0%) partial remission, one patient (10.0%) no change in symptoms and two patients (20.0%) had symptoms progression. Therefore, the palliative response rate (complete plus partial symptom remission) in the first stage was 70.0%. Consequently, other 10 patients were enrolled in the second stage to reach the total number of 25 patients.

The overall (complete plus partial) pain remission was 84.0% (CI 0.95: 68.4% - 90.1%) and the overall median duration of palliation was 5 months (range: 1-30 months). Pre- vs post-treatment mean VAS was 5.1 vs 1.6 (p : .0001). Particularly, 26% (12/45) of patients had complete symptom resolution (VAS = 0). Twenty-five out of 45 patients (55.5%) presented partial symptom resolution (median Δ VAS: 34.8%, Δ VAS range 20% - 60.0%), 3 patients (6,66%) an increased pain (median Δ VAS: 40.0%) 5 patients (11.1%) had no pain changes. Three patients (6,6%) with pain persistence were successfully retreated, achieving symptomatic control for a median of 5 months, respectively. At the first follow-up, 16 patients (35.5%) had an improved ECOG performance status, 22 (48.8%) were stable and 7 (15.5%) patients had a worse ECOG performance. Furthermore, all patients were able to rank the different aspects of QoL as well-being (CLAS1), fatigue (CLAS2) and ability to perform daily activities (CLAS3) using a visual analogue scale. An improvement of CLAS1, CLAS2 and CLAS3 indices was noted in 42.0 %, 39.0% and 46.6% of patients, respectively.

In the pre-defined efficacy cohort of patients treated at MTD, the overall palliative response rate was 83.3% (CI 0.95: 42% - 99%), and the overall median duration of palliation was 8 months (range: 3 - 12 months).

Considering all patients receiving 20 Gy in both phase I (6 patients) and phase II trials (25 patients) only 1 patient (3.2%) presented grade 3 toxicity. This patient, treated on cervical spine, developed esophagitis with painful dysphagia requiring narcotic drugs for 2 weeks. Furthermore, 6 patients (19.4%) developed grade 1 skin toxicity, 6 patients (19.4%) showed grade 1-2 upper gastrointestinal toxicity (nausea or esophagitis) and 3 patients (9.7%) reported grade 1-2 lower gastrointestinal toxicity (diarrhea). Overall, considering some patient presenting multiple toxicities, 15 patients out of 31 (48.3%) treated with 20 Gy presented grade 1-3 toxicity. Of these, 10 patients (32.3%) presented G1-3 gastrointestinal toxicity.

DISCUSSION

Aim of this study was to assess the feasibility of a short course palliative radiation treatment in patients with complicated bone metastases by delivering successive dose levels to define the MTD. This dose was used in a phase II trial to evaluate the treatment efficacy in terms of pain resolution. The early tolerability of this treatment was demonstrated at doses up to 20 Gy. In addition, the results of the phase II of this trial suggests a good efficacy of this regimen in pain control with a toxicity rate comparable with literature data on standard treatments.

In literature we have different schemes of treatment of complicated bone metastases⁶. The incidence of complicated bone metastases is about 34.4%, resulting most often from adverse features of actual pathological fracture (42.1%), and neurological compromise (36.3%). Complicated bone metastases are most common in metastatic lung cancers (24.2%) and the main site is spine (68.5%), followed by extremity (15.2%) and pelvis (14.4%). Single fraction radiotherapy is prescribed less commonly in complicated versus un-complicated bone metastases (39.4% vs. 70.4%; $p < 0.001$), which is confirmed on multivariable analysis (OR 0.32; 95% CI 0.28-0.61; $p < 0.001$)²².

There are no published clinical trials about hypofractionated accelerated (b.i.d.) palliative regimens for complicated bone metastases. On the contrary, several data are available toxicity and efficacy in the treatments of uncomplicated bone metastases.

Our study has demonstrated the efficacy and feasibility of 20 Gy (500 cGy delivered in two fractions per day for two consecutive days). The overall (complete plus partial) pain remission was 84.0% (CI 0.95: 68.4% - 90.1%) and the overall median duration of palliation was 5 months (range: 1-30 months).

Silva et al (2016) have demonstrated in 50 patients with bone complicated bone metastases the effectiveness of hypo-fractionated treatment (16 Gy in 2 fractions, 1 week apart): four patients (12.5%) had a complete response and 12 patients (37.5%) had a partial response. A statistically significant improvement was seen in the functional interference ($p = 0.01$) and psychosocial aspects ($p = 0.03$) of the BM22.

A limit to our study is the lack of data on late toxicity and long-term symptomatic control.

Chow et al (2017) in a systematic review of a total of 635 articles, verified GI G1-G3 acute toxicity in 11-20% of patients, G1-G3 skin and hematologic acute toxicity in very low percentage.

We observed only 1 patient (3.2%) with grade 3 toxicity (DLT), 6 patients (19.4%) grade 1 skin toxicity, 6 patients (19.4%) grade 1-2 upper gastrointestinal toxicity (nausea or esophagitis) and 3 patients (9.7%) grade 1-2 lower gastrointestinal toxicity.

Furthermore, regarding the effectiveness and toxicity of this treatment, we have noted the following:

it is difficult to make a comparison in terms of effectiveness in this treatment setting because there is no comparative data in literature. Maranzano (2005) has compared randomized clinical trials for the treatment of spinal cord compression, in terms of efficacy and toxicity. In the review of the clinical trials investigated, he found a pain response of 59% (30Gy/ 8fr) and acute G3 toxicity between 2.1% (16Gy/2fr) and 3.7% (30 Gy/ 8fr). These results are worse compared with our results: we have higher response rate 82.2% (CI 0.95: 68.4% - 91.0%) with 16.1% acute G1-G3 toxicity, but we can't exclude that patients with bone marrow compression have a lower response.

Instead, if we compare our results with those of multifraction treatments, 20 Gy in 5 fractions or 30 Gy in 10 fractions, as in Hartsell et al. (2005), Chow et al. (2017), Lutz S. et al (2011), Howell et al. (2015) in uncomplicated bone metastases the results seem comparable: we observed about 82.2% patients with partial plus complete response rate (CI 0.95: 68.4% - 91.0%); Lutz et al (2011) overall pain relief 61% to 86%, complete response 13% to 58%³. These results mean that our treatment is at least not inferior to standard prolonged treatments in terms of efficacy and toxicity.

One limitation of this analysis is the lack of late toxicity evaluation and long-term symptomatic control, given the study design and short follow-up. However, according to the linear quadratic model and using an alpha/beta ratio of 3, the maximum reached dose is equivalent to a dose (with fractions of 2 Gy) of 32 Gy for late responder tissues. Therefore, it can be estimated that the risk of late toxicity is very low.

In our study we used 3D technology. In general, even simpler techniques are deemed suitable for palliative treatments. However, in our center a universal simulator is not available while there is a large experience in 3D-CRT planning, which can be set up relatively quickly, as is the case of many other centers. The use of 3D treatment is theoretically helpful in reducing acute toxicity and thus to improve QoL. However, it should be considered that the outcome of this trial was achieved with 3D-CRT, and therefore cannot be applied in case of 2D treatments. Particularly, in case of 2D treatments the MTD may likely be lower considering the larger irradiation of organs at risk (OaRs).

In conclusion, the results of this trial showed that a dose of 20 Gy delivered in two days (b.i.d.) to palliate symptoms in complicated bone metastases is tolerable and effective in terms of response. Based on the results of this phase I-II study, a phase III trial was planned in our center to compare this scheme with a traditional palliative regimen (30 Gy in 10 fractions).

REFERENCES

1. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:1423-1436.
2. Chow E, Wu J, Hoskin P, et al. International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Radiother Oncol* 2002;64:275-280.
3. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:965-976.
4. Meeuse JJ, Van der Linden YM, Van Tienhoven G, et al. Efficacy of radiotherapy for painful bone metastases during the last 12 weeks of life: results from the Dutch Bone Metastasis Study. *Cancer* 2010;116:2716-2725.
5. Hird A, Chow E, Zhang L, et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from the Canadian cancer centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:193-197.
6. Chow E, Hoskin P, Mitera G, et al. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1730-1737.
7. Caravatta L, Padula GDA, Macchia G, Ferrandina G, Bonomo P, Deodato F, Massacesi M, Mignogna S, Tambaro R, Rossi M, Flocco M, Scapati A, Scambia G, Pacelli F, Valentini V, Cellini N, Morganti AG. Short course Accelerated RadiatiON therapy (SHARON) in palliative treatment of advanced pelvic malignancies: a phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e627-631;
8. Finnegan TS, Bhatt NH, Shaughnessy JN, Perez C, Redman R, Silverman C, Bumpous J, Potts K, Dunlap NE. Cyclical hypofractionated radiotherapy technique for palliative treatment of locally advanced head and neck cancer: institutional experience and review of palliative regimens. *J Community Support Oncol* 2016;14:29-36.
9. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1:277-299;
10. Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:765-75;
11. Sutherland HJ, Walker P and Til JE I. The development of a method for determining oncology patients' emotional distress using linear analogue scales. *Cancer Nurs* 1988;11:303-8;
12. Arbuck SG. Workshop on phase I study design. Ninth NCI/EORTC New Drug Development Symposium, Amsterdam. *Ann Oncol* 1996;7:567-73;
13. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1341-1346;

14. Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treatment Rep* 1985;69:1375-1381;
15. Withers HR. Biological basis of radiation therapy. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*; eds Perez CA, Brady LW, pp.64-69. Lippincott, Philadelphia. 1992;
16. International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU report 62: Prescribing, recording and reporting photon beamtherapy (supplement to ICRU report 50). Bethesda 1999.
17. Morganti AG, Deodato F, Zizzari S, Cilla S, Digesù C, Macchia G, Panunzi S, De Gaetano A, Piermattei A, Cellini N, Valentini V. Complexity index (COMIX) and not type of treatment predicts undetected errors in radiotherapy planning and delivery. *Radiother Oncol.* 2008;89:320-329.
18. Deodato F, Cilla S, Massaccesi M, et al. Daily on-line set-up correction in 3D-conformal radiotherapy: is it feasible? *Tumori* 2012;98:441-444.
19. Howell DD, James JL, Hartsell WF, Suntharalingam M, Machtay M, Suh JH, Demas WF, Sandler HM, Kachnic LA, Berk LB. Single-Fraction Radiotherapy Versus Multifraction Radiotherapy for Painful Vertebral Bone Metastases-Equivalent Efficacy, Less Toxicity, More Convenient. *Cancer* 2013; 119:888-96.
20. Chow R, Hoskin P, Hollenberg D, Lam M, Dennis K, Lutz S, Lam H, Mesci A, DeAngelis C, Chan S, Chow E. Efficacy of single fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2017.
21. Van der Linden YM, Dijkstra PD, Kroon HM et al (2004) Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. *J Bone Joint Surg Br* 86(4):566-573.
22. Roos DE, Turner SL, O'Brien PC et al (2005) Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol* 75(1):54-63.
23. Tiwana MS, Barnes M, Yurkowsky E, Roden K and Olson R. (2016) Incidence and treatment patterns of complicated bone metastases in a population-based radiotherapy program *Radiother Oncol* Volume 118, Issue 3, Pages 552-556.
24. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, De Angelis V, Frattegiani A, Bagnoli R, Mignogna M, Beneventi S, Lupattelli M, Ponticelli P, Biti GP, Latini P. (2005) Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3358-65. Epub 2005 Feb 28.
25. Mirels H, (2003) Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. 1989. *Clin Orthop Relat Res.* 2003 Oct; (415 Suppl):S4-13.

Table 1: phase I-II: patients characteristics.

	No.	%
<i>patients</i>	45	100
<i>age (years)</i>		
median	63.4	
range	37 –87	
<i>gender</i>		
male	22	48.8
female	23	51.2
<i>ECOG</i>		
1	26	57.7
2	12	26.6
3	5	11.1
4	2	4.44

Table 2: phase I-II: site of primary tumor

	No.	%
breast	15	33.3

lung	13	28.6
prostate	4	8.8
rectum	3	6.6
kidney	2	4.4
bowel	2	4.4
stomach	1	2.2
uterus	2	4.4
penis	1	2.2
larynx	1	2.2
thyroid	1	2.2

Table 3: phase I, acute toxicity.

dose level		1 st (16 Gy)		2 nd (18 Gy)		3 rd (20 Gy)	
		No.	%	No.	%	No.	%
enrolled patients		7	100	7	100	6	100
acute toxicity	grade						
skin	1-2	0	0.0	1	14.3	0	0.0
	≥3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
gastrointestinal	1-2	0	0.0	0	0.0	1	16.7
	≥3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
patients experiencing DLT		0	0.0	0	0.0	0	0.0

Table 4: phase II study, pain response

response			No.	%
PD			2	4.4
NC			3	6.7
PR			18	39.9
CR			8	17.7

PD: progressive disease; NC: no changes; PR: partial response. CR: complete response;

III.2 SHARON ELDERLY

SHORT COURSE ACCELERATED RADIATION THERAPY (SHARON) IN PALLIATIVE TREATMENT OF ADVANCED SOLID CANCER IN ELDERLY PATIENTS: A POOLED ANALYSIS.

ABSTRACT

Purpose

To evaluate the efficacy and safety of a conformal Short course Accelerated Radiation therapy (SHARON) for symptomatic palliation of locally advanced or metastatic cancers in elderly patients.

Methods and materials

This is a pooled analysis on patients aged ≥ 80 years selected between subjects enrolled in 4 phase I-II studies on a short course palliative treatment of advanced or metastatic cancer. Eligibility criteria of those trials were: patients with histologically confirmed solid cancers, age, patients with an expected survival > 3 months and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 3 . The primary endpoint was to evaluate the symptoms response rate produced by accelerated radiotherapy delivered in 4 total fractions delivered in twice a day. Total dose ranged between 14 Gy and 20 Gy while dose/fraction ranged between 3.5 and 5 Gy. Secondary endpoint was toxicity evaluated by RTOG and EORTC-RTOG toxicity scales. Pain was scored using a Visual Analogic Scale (VAS). Impact on Quality of Life (QoL) was evaluated according to CLAS scales.

Results

A total of 48 patients were included in this analysis [M/F: 32/16; median age: 85.0 years (range: 80-98)]. Twenty-six patients (54.2%) had advanced primary or metastatic H&N tumors, 11 patients (22.9%) locally advanced or metastatic thoracic cancers, and 11 patients (22.9%) bone metastases (including 36.4% of complicated metastases). The majority of patients presented pain (60.4%), odynophagia (12.5%), bleeding/pain (8.3%), dysphagia alone (6.2%), bleeding alone (4.2%),

dyspnea (4.2%), and emof toe (4.2%). With a median follow-up time of 5.5 months (range: 1-14 months), no G4 acute and late toxicities were recorded. The overall palliative response rate (complete plus partial) was 91.7% (CI 0.95: 79.9%-97.2%) with a median duration of palliation of 4 months. The response rate for pain was 89.7% (CI 0.95: 75.8%-96.5%). The pre-treatment and post-treatment mean VAS was 4.2 and 1.6 respectively ($p < .00001$).

Conclusion: Short course accelerated radiotherapy in locally advanced or metastatic cancers is effective in terms of symptom relief and well tolerated even in older patients.

INTRODUCTION

Generally the major part of patients with oncological disease is elderly and this trend will increase in the next years due to their elevated and constantly increasing demographic rate¹⁻³.

In this setting the presence of a neoplastic disease, especially in case of locally advanced or metastatic stage, could cause serious issues in patients quality of life (QoL) also due to the intrinsic fragility of older patients^{4,5}. Moreover, in advanced age aggressive and combined treatments are usually precluded because of multiple comorbidities. Therefore, palliative radiotherapy (RT) can be of relevant importance in this context⁶⁻⁸.

A short therapy can be useful in all patients treated with palliative RT. In fact it could be simply integrated in the therapeutic treatment plan without causing interruption of other treatments as chemotherapy or delays in patients referred to hospice. An accelerated treatment can also be particularly suggested in older patients to decrease the discomfort perceived far from own home.

Nevertheless, evidences on the tolerability of an accelerated treatment in elderly do not exist. There are no data also about the efficacy of these kind of treatments.

Thus, the aim of this analysis is to assess the tolerability and the feasibility in terms of symptom relief of a conformal short course palliative RT for solid cancer in older patients.

MATERIALS AND METHODS

Study design

Clinical data (n=48) from four monocentric phase I-II studies were pooled for this analysis on individual patient basis. The four studies enrolled patients with advanced primary or metastatic H&N tumors, locally advanced or metastatic thoracic cancers, uncomplicated bone metastases, and complicated bone metastases, respectively. Inclusion criteria for these studies were: histologically proven locally advanced or metastatic solid cancer, exclusion from curative therapy because of disease stage and/or presence of multiple comorbidities and/or poor performance status, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 3 , and no prior RT to the same region. Patients who received systemic therapy were included into the analysis provided that the last date of chemotherapy was at least 10 days from RT. Inclusion criteria for this pooled analysis was age ≥ 80 years. Pretreatment evaluation included a complete history, physical examination, complete blood count and a recent computed tomography (CT) scan. Information on pain and other symptoms, ECOG performance status and quality of life (QoL) was recorded at baseline and at each follow-up visit. Pain was measured on the validated Visual Analogue self-assessment Scale (VAS)⁹. Pain intensity and use of analgesics were also recorded according to IAEA scale (Pain and Drug scores)¹⁰. The QoL indices were evaluated using the CLAS1, CLAS2 and CLAS3 visual analogue scales, which evaluated well-being, fatigue, and ability to perform daily activities, respectively. This method is based on a linear analogue scale, as reported for pain evaluation. The reliability and validity of these QoL indices were previously demonstrated and reported¹¹.

Treatment

All patients underwent computer tomography (CT)-scan simulation in the supine position. Simulation CT images were taken in 5-mm increments over the region of interest. The gross tumor volume (GTV) was defined as the primary tumor or its metastatic site. The Clinical Target Volume (CTV) was defined as the GTV plus 1 cm margin. The planning target volume (PTV) was the CTV with a margin of 1 cm in all directions. Three-dimensional conformal RT was planned (3D-CRT) using the Oncentra MasterPlan (Nucletron B.V., Veenendaal, Netherland) treatment planning system. Patients were treated with a RT regimen based on 4 fractions twice a day, in two consecutive days.

Total dose ranged between 14 and 20 Gy (median: 20 Gy) and dose per fraction ranged between 3.5 and 5 Gy (median: 5 Gy) based on the design of the phase I-II studies.

Follow-up evaluation

Fifteen days after treatment, all patients underwent the first evaluation. Afterwards, patients were followed at 2-month intervals. Evaluation consisted of history, physical examination and full blood count. Radiation acute and late toxicities were scored according to the RTOG and EORTC - RTOG toxicity scales, respectively¹². Indices related to symptom relief, pain, drug score and QoL were recorded. Bleeding was considered to be completely palliated if the patient required no further medication to control the symptom. Complete pain relief was defined as VAS score of 0. A reduction, but no complete resolution of symptom severity, or a decrease in pain and drug score were considered to be a partial response. In addition, information about ECOG performance status and QoL was compared to the ones at baseline and graded as improved, stable, or worse.

Ethical considerations

The four protocols and this pooled analysis were approved by the Institutional Ethic Committee. The procedures were in accordance with the Helsinki Declaration. All patients provided written informed consent before the respectively study entry.

RESULTS

Patient characteristics

A total of 48 patients were included in this analysis. Patient characteristics are detailed in Table 1. Twenty-six patients (54.2%) had advanced primary or metastatic head and neck (H&N) tumors, 11 patients (22.9%) locally advanced or metastatic thoracic cancers, and 11 patients (22.9%) bone metastases (including 36.4% of complicated metastases). Overall 17 patients (35.4%) presented advanced primary cancers and 31 (64.6%) metastatic ones. Tumor sites and histopathology are detailed in Table 2. The majority of patients presented pain (60.4%), odynophagia (12.5%), bleeding/pain (8.3%), dysphagia alone (6.2%), bleeding alone (4.2%), dyspnea (4.2%), and emof toe (4.2%) (Table 3).

Response

A total of 3 patients (6.25%, 2 H&N and 1 uncomplicated bone lesions) were treated at 14 Gy, 3 patients (6.25%, all with uncomplicated bone lesions) at 15 Gy, 4 patients (8.33%, 2 H&N, 1 lung and 1 complicated bone lesions) at 16 Gy, 3 patients (6.25%, 1 H&N and 2 lung lesions) at 18 Gy, and 35 patients (72.9%, 21 H&N, 8 lung and 6 complicated bone lesions) at 20 Gy.

Overall, 18 patients (37.5%) experienced complete symptom remission, 26 patients (54.2%) had partial symptom remission, 2 patients (4.2%) presented progression of symptoms, and in 2 patients (4.2%) no change. Thus, the palliative response rate (complete plus partial symptom remission) was 91.7% (CI 0.95: 79.9%-97.2%) with a median duration of palliation of 4 months. Complete symptoms remission occurred in 8 patients (44.4%) with H&N lesions (1 with odynophagia treated at 16 Gy, and 7 with odynophagia (n=2), pain alone (n=4) and bleeding/pain (n=1) treated at 20 Gy); in 2 patients (11.1%) with pain alone due to complicated bone metastases treated at 20 Gy; in 3 patients (16.7%) with pain alone due to uncomplicated bone metastases treated at 14 Gy (n=1) and 15 Gy (n=2); in 5 patients (27.8%) with emof toe (n=2) and pain alone (n=3) due to lung lesions treated at 18 and 20 Gy, respectively. Data regarding symptomatic response are reported in Table 5.

The response rate for pain was 89.7% (CI 0.95: 75.8%-96.5%). The pre-treatment and post-treatment mean VAS was 4.2 and 1.6 respectively ($p < .00001$). For pain relief alone or associated

with other symptoms, 16 out of 39 patients (41.0%) had complete symptom resolution (VAS = 0), 19 out of 39 (48.7%) had partial symptom resolution (median Δ VAS: 50.0%; Δ VAS range 16.7%-83.3%), 2 out of 39 (5.1%) had no change, and 2 out of 39 (5.1%) experienced increased pain (median Δ VAS: 62.5%).

At the first follow-up, 18 patients (37.5%) had an improved ECOG performance status, 26 (54.2%) were stable, and 4 patients (8.3%) experienced deterioration. Overall, the majority of patients (81.2%) were able to rank the different aspects of QoL as well-being (CLAS1), fatigue (CLAS2) and ability to perform daily activities (CLAS3) using a visual analogue scale. An improvement of CLAS1, CLAS2 and CLAS3 indices was noted in 33.3%, 25.6%, and 41.0% of patients, while a stability of their values was recorded in 38.5%, 30.8%, and 28.2%, respectively.

Toxicity

Acute toxicities are detailed in Table 4. Only 2 patients (4.2%) with H&N lesions presented Grade 3 mucosal toxicity (severe mucositis) at 20 Gy. No other patients experienced > Grade 2 acute toxicity. At a median follow-up time of 5.5 months (range: 1-14 months), only 1 patient (2.1%) with H&N lesion experienced Grade 3 late skin toxicity (marked atrophy and telangiectasia) at 20 Gy. No other patients experienced > Grade 2 late toxicity. The treatment was also well tolerated when administered between systemic therapy courses (3 patients, 6.25%). No patient died within 2 months of RT completion.

DISCUSSION

Palliative RT has the aim to obtain symptom relief and at the same time to save time in patients with brief-term estimated life. In this setting a short RT course, as hypo-fractionated accelerated RT, can be considered a treatment option to palliate the cancer-related symptoms in a short time saving resources and increasing patient compliance^{13,14}.

We performed a monocentric pooled analysis from 4 phase I-II studies with a total of 48 patients treated with a conformal hypo-fractionated accelerated RT up to a dose of 20 Gy. In the study we demonstrated that this regimen was effective to decrease pain, bleeding, odynophagia, dyspnea, and emof toe. This goal improves also the QoL in patients with a short life expectancy because of the

older age (≥ 80 years), the metastatic disease and, if present, the poor performance status. The result of this analysis showed an overall palliative response rate of 91.7% with a median duration of palliation of 4 months. Moreover, the response rate for pain was 89.7% with a significant reduction of VAS values ($p < .00001$). This RT regimen was also well tolerated with grade 3 toxicity occurring only at 20 Gy level and in patients irradiated in H&N area.

The study has obvious limitations mainly related to the small sample size, the study design based on a pooled analysis, the variety of histology and tumor sites, the different doses delivered (from 14 to 20 Gy), and also the short observation time. Therefore, our data on long-term treatment tolerance, and symptom response are only partially reliable. However, all patients had more than 80 years with a relatively short life expectancy. All patients were also treated in the same Radiation Oncology Center using uniform methods of treatment planning.

In literature some studies regarding the use of an accelerated course of twice a day over two consecutive days ("2 x 2") for brain metastases, pelvis and H&N cancers as Quad Shot have previously been published¹⁵⁻²⁴, but no specific data are available about the use of this regimen in the palliative treatment of older patients.

Despite its limitations, our study suggests that an accelerated hypo-fractionated RT up to 20 Gy delivered in 2 days, twice a day, to palliate symptoms in solid cancer in elderly is safe and effective in terms of response. In fact the conformal technique and doses used are able to produce a good symptoms response rate with poor acute and late toxicity rates. These results obviously require further confirmation in prospective studies to compare this scheme with more traditional palliative regimens (such as 20 Gy in 5 fractions or 30 Gy in 10 fractions) in this subgroup of patients.

In conclusion, RT in elderly requires a multidisciplinary approach and specific decision-making frameworks which take in account patients cancer- and noncancer-related clinical factors, that can impact RT execution, toxicity and efficacy²⁵. Nevertheless our study shows that an accelerated palliative treatment can be part of the therapeutic armamentarium in this setting.

REFERENCES

1. Gomez-Millan J. Radiationtherapy in the elderly: more side effects and complications? *CritRevOncolHematol* 2009;71:70-8;
2. Zachariah B, Balducci L. Radiationtherapy of the olderpatient.*Hematology/Oncology clinics* 2000;14:131-167;
3. Vineis P, Wild CP. Global cancerpatterns: causes and prevention. *Lancet* 2014;383:549-557;
4. Chen MJ, Nadalin W. Peculiarities of radiotherapy in the elderly. *RadiolBras* 2010;43:324-329;
5. Jones JA, Lutz ST, Chow E, Johnstone PA.Palliative radiotherapyat the end of life: a criticalreview.*CA Cancer J Clin* 2014;64:296-310;
6. Jones J. A brief history of palliative radiationoncology. In: Lutz S, Chow E, Hoskin P, eds. *RadiationOncology in Palliative Cancer Care*. 1st ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2013:3-14;
- 7.Gillison TL, Chatta GS.Cancerchemotherapy in the elderlypatient.*Oncology (Williston Park)* 2010;24:76-85;
8. Hurria A, Lichtman SM.Pharmacokinetics of chemotherapy in the olderpatient.*Cancer Control*2007;14:32-43;
9. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1:277-299;
10. Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2001;50:765-75;
11. Sutherland HJ, Walker P and Til JE l. The development of a method for determining oncology patients' emotional distress using linear analogue scales. *Cancer Nurs* 1988;11:303-8;
12. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).*Int J RadiatOncolBiolPhys* 1995;31:1341-1346;
- 13.Rastogi M, Revannasiddaiah S, Gupta MK, Seam RK, Thakur P, etGupta M. When palliative treatment achieves more thanpalliation: instances of long-termsurvivalafter palliative radiotherapy. *Indian J Palliat Care* 2012;18:117–121;
14. Onsrud M, Hagen B, Strickert T. 10-Gy single-fractionpelvicirradiation for palliation and life prolongation in patients with cancer of the cervixand corpus uteri. *GynecolOncol* 2001;82:167–71;
- 15.Finnegan TS, Bhatt NH, Shaughnessy JN, Perez C, Redman R, Silverman C, Bumpous J, Potts K, Dunlap NE. Cyclical hypofractionated radiotherapy technique for palliative treatment of locally advanced head and neck cancer: institutional experience and review of palliative regimens. *J Community Support Oncol* 2016;14:29-36;

16. Spanos W Jr, Guse C, Perez C, Grigsby P, Doggett RL, Poulter C. Phase II study of multiple daily fractionations in the palliation of advanced pelvic malignancies: preliminary report of RTOG 8502. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:659-61;
17. Paris KJ, Spanos WJ Jr, Lindberg RD, Jose B, Albrink F. Phase I-II study of multiple daily fractions for palliation of advanced head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:657-60;
18. Corry J, Peters LJ, Costa ID, Milner AD, Fawns H, Rischin D, Porceddu S. The 'QUAD SHOT'-a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2005;77:137-42;
19. Carrascosa LA, Yashar CM, Paris KJ, et al. Palliation of pelvic and head and neck cancer with paclitaxel and a novel radiotherapy regimen. *J Palliat Med* 2007;10:877-81;
20. Chen AM, Vaughan A, Narayan S, Vijayakumar S. Palliative radiation therapy for head and neck cancer: toward an optimal fractionation scheme. *Head Neck* 2008;30:1586-91;
21. Ghoshal S, Chakraborty S, Moudgil N, Kaur M, Patel FD. Quad Shot: A Short but Effective Schedule for Palliative Radiation for Head and Neck Carcinoma. *Indian J Palliat Care* 2009;15:137-140;
22. Lok BH, Jiang G, Gutiontov S, Lanning RM, Sridhara S, Sherman EJ, Tsai CJ, McBride SM, Riaz N, Lee NY. Palliative head and neck radiotherapy with the RTOG 8502 regimen for incurable primary or metastatic cancers. *Oral Oncol* 2015;51:957-62;
23. Caravatta L, Padula GDA, Macchia G, Ferrandina G, Bonomo P, Deodato F, Massacesi M, Mignogna S, Tambaro R, Rossi M, Flocco M, Scapati A, Scambia G, Pacelli F, Valentini V, Cellini N, Morganti AG. Short course Accelerated Radiation therapy (SHARON) in palliative treatment of advanced pelvic malignancies: a phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e627-631;
24. Caravatta L, Deodato F, Ferro M, Macchia G, Massacesi M, Cilla S, Tambaro R, Mignogna S, Padula GD, Musacchio M, Flocco M, Cantore G, Scapati A, Bogale S, Balducci M, Valentini V, Cellini N, Morganti AG. Results of a phase II study of Short-course Accelerated Radiation Therapy (SHARON) for multiple brain metastases. *Am J Clin Oncol* 2015;38:395-400;
25. Smith GL, Smith BD. Radiation treatment in older patients: a framework for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2014;32:2669-78.

Table 1.Patients characteristics.

	n	%
Patients	48	100
Age (years)		
Median	85.0	
Range	80 - 98	
Gender		
Male	32	66.7
Female	16	33.3
ECOG		
0	1	2.1
1	11	22.9
2	23	47.9
3	13	27.1

Table 2. Tumor sites and histopathology.

	n	%
Patients	48	100
Advanced primary cancer	17	35.4
Head and neck	10	20.8
Squamous cell carcinoma	10	20.8
Lung	7	14.6
Squamous cell carcinoma	6	12.5
Adenocarcinoma	1	2.1
Metastatic cancer	31	64.6
Head and neck	16	33.3
Squamous cell carcinoma (skin)	10	20.8
Melanoma (skin)	3	6.2
Basocellular carcinoma (skin)	1	2.1
Papillary carcinoma (thyroid)	1	2.1
Cholangiocarcinoma (bile duct)	1	2.1
Lung	4	8.3
Invasive ductal carcinoma (breast)	1	2.1
Squamous cell carcinoma (esophagus)	1	2.1
Adenocarcinoma (1 rectum and 1 n.n. origin)	2	4.2
Bone	11	22.9
Adenocarcinoma (5 lung and 4 prostate)	9	18.7
Squamocellular carcinoma (penis)	1	2.1
Invasive ductal carcinoma (breast)	1	2.1

n.n.: not known

Table 3.Baseline symptoms.

	n	%
Patients	48	100
Pain	29	60.4
Odynophagia	6	12.5
Bleeding/pain	4	8.3
Dysphagia alone	3	6.2
Bleeding alone	2	4.2
Dyspnea	2	4.2
Emoftoe	2	4.2

Table 4.Acute toxicity after radiation treatment (maximum recorded grade).

Grade (G)	Organ tissue				
	Skin (%)	Mucous membranes (%)	Pharynx (%)	Esophagus (%)	Bowel (%)
0	33 (68.8)	41 (85.4)	43 (89.6)	46 (95.8)	45 (93.7)
1	12 (25.0)	1 (2.1)	3 (6.2)	2 (4.2)	2 (4.2)
2	3 (6.2)	4 (8.3)	2 (4.2)	0 (0.0)	1 (2.1)
3	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 5. Symptomatic response.

Response	No.	%
PSR	26	54.1
CSR	18	37.5
NC	2	4.2
PS	2	4.2

CSR: complete symptoms remission; NC: no changes; PS: progression of symptoms; PSR: partial symptoms remission.

III.3 HEAD AND NECK

SHORT COURSE ACCELERATED RADIATION THERAPY (SHARON) IN PALLIATIVE TREATMENT OF ADVANCED HEAD AND NECK MALIGNANCIES: A PHASE I-II STUDY.

ABSTRACT

Purpose

To define the maximum tolerated dose (MTD) of a conformal Short course Accelerated Radiation therapy (SHARON) and the feasibility of this fractionation in terms of safety and efficacy for symptomatic palliation of metastatic or locally advanced head and neck cancer.

Methods and materials

A phase I trial in four dose-escalation steps was designed: 14 Gy in 4 fractions of 3.5 Gy twice a day, 16 Gy in 4 fractions of 4 Gy twice a day, 18 Gy in 4 fractions of 4.5 Gy twice a day and 20 Gy in 4 fractions of 5 Gy twice a day. The dose limiting toxicity (DLT) was defined as any grade 3 or 4 toxicity occurring during treatment. The MTD obtained was used to plan a phase II trial based on Simon's two-stage design. Pain was recorded using a Visual Analogic Scale (VAS). Impact on Quality of Life (QoL) was evaluated according to CLAS scales.

Results

A total of 48 patients were treated. The most frequent baseline symptoms were pain (66.6%), odynophagia (16.7%), bleeding/pain (8.3%), bleeding alone (4.2%), and dysphagia (4.2%). In the phase I trial the 20 Gy dose level was determined to be the MTD, with 1 out of 6 patients showing Grade 3 acute mucositis. In the phase II trial the palliative response rate (complete plus partial) was 82.7% with a median duration of palliation of 3 months. Complete pain relief was achieved in 33.3% of patients. The overall response rate for pain was 81.5%.

Conclusions

A short course of radiotherapy over two days with accelerated hypo-fractionation was well tolerated and effective for palliation in patients with metastatic or locally advanced head and neck cancer. The results of SHARON may help to design a future prospective randomized study comparing this regimen to a standard palliation course of two weeks duration (30 Gy in 10 fractions).

INTRODUCTION

Locally advanced or metastatic head and neck (H&N) cancer may present a challenge to the clinician. The patient quality of life (QoL) is impacted because of symptoms such as pain, dysphagia, odynophagia, otalgia, bleeding, cough, hoarseness, and respiratory distress¹. In patients with multiple co-morbidity precluding curative treatment or for patients with metastatic disease, palliative radiotherapy (RT) is an effective therapeutic option to reduce symptoms and improve QoL^{2,3}.

Ideally palliative RT should be of short duration to minimize the patient discomfort and treatment cost. As an illustration, RT delivery in two days instead of the conventional one to two weeks course may in theory reduce the economic cost and logistical burden for both patients and health care system. A short RT course could also allow early initiation of chemotherapy for patients with distant metastases and potentially improve survival for those patients. In addition, improvement of patient symptoms with a short RT course may improve the patient QoL before their admission or referral to hospice care.

Hypo-fractionation has traditionally been delivered to shorten a treatment course. A higher dose per fraction would have been effective to achieve a rapid biological effect with tumor shrinkage and symptoms relief. However, there is also a higher risk for long-term complications if the tumor is close to a radiosensitive structure. In patients with a short life expectancy because of widespread metastases and poor functional status, long-term complications may not be an issue. Another effective method to shorten treatment time is to deliver RT twice a day. The use of twice daily fractionation reduces the risk of late effects by reducing the fraction size. This treatment strategy has been effective for palliation of pelvic, H&N tumors, and brain metastases.^{2,4-12}

However, accelerated hypo-fractionated RT is not without risk. Severe acute toxicity has been reported and may cause inadvertent deterioration of patient QoL. In order to minimize the prevalence of severe side effects during treatment, a radiation dose escalation may be required to establish the dose threshold for severe toxicity.

Thus, the aim of this prospective study is to assess the feasibility of a short course palliative RT for H&N cancer using an escalating dose increments (dose levels) to determine the maximum tolerated dose (MTD) for severe toxicity. Once the MTD has been reached, this dose level has been used in a subsequent phase II trial to evaluate the feasibility of accelerated hypo-fractionated RT for palliation of H&N cancers.

MATERIALS AND METHODS

Eligibility criteria

Patients were required to have histologically proven locally advanced or metastatic H&N cancer. They were also excluded from curative therapy because of disease stage and/or presence of multiple comorbidities and/or poor performance status. Other selection criteria included age >18 years, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 3 , and no prior RT to the same region. Patients who received systemic therapy were allowed to participate into the trial provided that the last date of chemotherapy was at least 10 days from RT. Pretreatment evaluation included a complete history, physical examination, complete blood count and head and neck computed tomography (CT) scan. Information on pain and other symptoms, ECOG performance status and quality of life (QoL) was recorded at baseline and at each follow-up visit. Pain was measured on the validated Visual Analogue self-assessment Scale (VAS)¹³. Pain intensity and use of analgesics were also recorded according to IAEA scale (Pain and Drug scores)¹⁴. The QoL indices were evaluated using the CLAS1, CLAS2 and CLAS3 visual analogue scales, which evaluated well-being, fatigue, and ability to perform daily activities, respectively. This method is based on a linear analogue scale, as reported for pain evaluation. The reliability and validity of these QoL indices were previously demonstrated and reported¹⁵.

Study design and end-points

Phase I.

A dose escalation study was designed to define the recommended phase II dose, also referred as the maximum tolerated dose (MTD) of an accelerated hypo-fractionated course of RT for head and neck cancer palliation. The recommended phase II dose is defined as the dose level below the highest administered dose associated with dose limiting toxicity (DLT) in at least one third of patients¹⁶. DLT was defined as any acute toxicity \geq Grade 3, according to the RTOG scale¹⁷. A minimum of 6 patients were treated at each dose level. If DLT was observed in < 2 of 6 patients at a given dose level (providing that at least 3 months of follow-up had passed since the 6th patient enrolled at the last dose level completed the radiation treatment), the trial proceeded to the next dose level. If DLT occurred in 2 of 6 patients at a given dose level, treatment up to 6 additional patients was required at this dose level. If DLT occurred in > 2 patients of the six-patient cohort, dose escalation was stopped, and the dose level below that was considered the recommended phase II dose. If DLT occurred in ≥ 4 patients of the expanded twelve-patient cohort, dose escalation was stopped, and the next lower dose level below that was considered the recommended phase II dose. If DLT occurred in < 4 patients of the expanded twelve-patient cohort, the trial proceeded to the

next level. As an added precaution for patient safety, we only plan for four dose levels as we are not certain about the long-term effect of radiation dose escalation on normal tissue tolerance when the patient may also receive chemotherapy for distant metastases. Among patients who did receive systemic therapy, the ones who experienced a good response to the combined treatment might have a longer life expectancy and might experience unexpected complications.

Phase II.

The sample size was calculated based on the two-stage optimal design by Simon¹⁸. The design tested the null hypothesis that the symptomatic response rate for this population would improve from 10.0% (without RT) to 30.0%, using an α error of 0.05 and a β error of 0.2. Thus, the first step was planned to include 10 patients. Enrolment will be stopped followed by study closure if there was no response. However, in case of detection of at least one symptomatic response, the study would enrol another 19 patients up to a total number of 29 patients. The regimen would be considered inactive if $\leq 5/29$ responses were recorded.

Treatment

All patients underwent computer tomography (CT)-scan simulation in the supine position. Simulation CT images were taken in 5-mm increments over the region of interest. The gross tumor volume (GTV) was defined as the primary tumor or its metastatic site. The Clinical Target Volume (CTV) was defined as the GTV plus 1 cm margin. The planning target volume (PTV) was the CTV with a margin of 1 cm in all directions. Three-dimensional conformal RT was planned (3D-CRT) using the OncentraMasterPlan (Nucletron B.V., Veenendaal, Netherland) treatment planning system. There were four dose levels of 14 Gy in 3.5 Gy twice a day, 16 Gy in 4 Gy twice a day, 18 Gy in 4.5 Gy twice a day, and 20 Gy in 5 Gy twice a day. Based on a α/β ratio of 3, the Equivalent Dose in 2 Gy fractions (EQD2) corresponding to those four dose levels was respectively 20.6 Gy, 24.1 Gy, 27.8 Gy and 32.0 Gy¹⁹. The dose was specified according to the ICRU Report 62²⁰. Dose-volume histograms (DVHs) were established for PTV and OARs. The treatment was delivered by an Elekta Precise Linac equipped with standard multi leaf collimators (MLC). Patients were treated in two consecutive days with twice daily fractionation and an interval of at least 8 hours between fractions to allow normal tissue repair. During treatment planning and delivery, the medical and physics staff performed two independent checks for quality assurance, as previously reported²¹. Setup reproducibility was checked before any fraction using electronic portal imaging, as previously described²².

Follow-up evaluation

Fifteen days after treatment, all patients underwent the first evaluation. Afterwards, patients were followed at 2-month intervals. Evaluation consisted of history, physical examination and full blood

count. Radiation acute and late toxicities were scored according to the RTOG and EORTC - RTOG toxicity scales, respectively¹⁷. Indices related to symptom relief, pain, drug score and QoL were recorded. Bleeding was considered to be completely palliated if the patient required no further medication to control the symptom. Complete pain relief was defined as VAS score of 0. A reduction, but no complete resolution of symptom severity, or a decrease in pain and drug score were considered to be a partial response. In addition, information about ECOG performance status and QoL was compared to the ones at baseline and graded as improved, stable, or worse.

Ethical considerations

All procedures were approved by the Institutional Ethic Committee, and were in accordance with the Helsinki Declaration, as revised in 2008. All patients provided written informed consent before study entry.

RESULTS

Patient characteristics

A total of 48 patients were enrolled in this trial. Twenty-five patients were enrolled in phase I study. The 6 patients enrolled in the 4th dose level were also counted as patients enrolled in the phase II study. Patient characteristics are detailed in Table 1. Fifteen and 33 patients had locally advanced and metastatic H&N cancer respectively. The overall primary sites were: head and neck (31.2%), skin (27.1%), ovary (8.3%), breast (6.2%), lung (6.2%), thyroid (2.1%), pancreas (2.1%), colon (2.1%), rectum (2.1%), prostate (2.1%), bladder (2.1%), uterus (2.1%), kidney (2.1%), soft tissue (2.1%), and unknown primary (2.1%). Histopathology of primary tumors is detailed in Table 2. Overall, the most frequent baseline symptoms were pain (66.6%), odynophagia (16.7%), bleeding/pain (8.3%), bleeding alone (4.2%), and dysphagia (4.2%)(Table 3).

Phase I

In order to assess acute toxicity properly, patient accrual at every level continued until the sixth enrolled patient had a minimum follow-up of threemonths after RT. Acute toxicities for every cohort of the phase I study are detailed in Table 4. Only 1 patient presented Grade 3 mucosal toxicity (severe mucositis) at 4th dose level. Consequently, the dose level of 20 Gy was determined to be the MTD. No other patients experienced > Grade 2 acute toxicity. The treatment was also well tolerated when administered between systemic therapy courses (14 patients, 56.0%). No patient died within 30 days of RT completion.

Phase II.

In the first stage of the trial's design, 10 patients were enrolled and treated with 20 Gy. Four patients (40.0%) experienced complete symptom remission, 5 patients (50.0%) had partial symptom

remission, and there was no change in one patient (10.0%). Thus, the palliative response rate (complete plus partial symptom remission) in the first stage was 90.0%. In the second stage, another 19 patients were enrolled to reach the total number of 29 patients. The overall palliative response rate (complete plus partial symptom remission) for the whole group was 82.7% (CI 0.95: 65.0% - 92.9%). Median duration of palliation was 3 months. Data regarding symptomatic response are reported in Table 5. The response rate for pain was 81.5% (CI 0.95: 62.8% - 92.3%). The pre-treatment and post-treatment mean VAS was 4.7 and 2.2 respectively ($p < 0.001$). For pain relief alone or associated with other symptoms, nine out of 27 patients (33.3%) had complete symptom resolution (VAS = 0), 13 out of 27 (48.1%) had partial symptom resolution (median Δ VAS: 50.0%; Δ VAS range 16.7% - 66.0%), four out of 27 (14.8%) had no change, and one out of 27 (3.7%) experienced increased pain (Δ VAS: 33.3%). Fifty percent of patients with dysphagia (alone or associated to pain) reported complete symptom resolution, 25.0% had a partial resolution, and 25.0% experienced no change. Complete and partial bleeding resolution was observed in 16.7% and 83.3% of the patients respectively. At the first follow-up, 44.8% of patients had an improved ECOG performance status, 41.4% were stable, and 13.8% experienced deterioration. Overall, most patients (93.1%) were able to rank the different aspects of QoL as well-being (CLAS1), fatigue (CLAS2) and ability to perform daily activities (CLAS3) using a visual analogue scale. An improvement of CLAS1, CLAS2 and CLAS3 indices was noted in 22.2%, 18.5%, and 22.2% of patients, while a stability of their values was recorded in 40.7%, 33.3%, and 29.6%, respectively.

Late toxicity

At a median follow-up time of four months (range: 1 - 16 months), only one patient (2.1%) experienced Grade 3 late skin toxicity (marked atrophy and telangiectasia) at 20 Gy. Another one patient (2.1%) developed Grade 2 late skin toxicity (patch atrophy and moderate telangiectasia) at 20 Gy. Only 5 patients (10.4%) had Grade 1 late skin toxicity (slight atrophy and pigmentation change) at 18 Gy (n=1), and 20 Gy (n=4) respectively.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first radiation dose escalation study to determine the MTD for effective palliation of H&N cancer. Our study is important because it lay the framework for future prospective randomized studies on how best to improve QoL in H&N cancer patients with metastatic disease. The technique of RT in this study can be performed in all emerging countries with limited resources²³. Thus, the results of our study has significant implications as it may also decrease treatment cost which is a limiting factor also in developed countries²⁴.

We demonstrated that an accelerated hyper-fractionated RT of 20 Gy was effective to decrease pain, bleeding, dysphagia, and improve QoL in H&N cancer patients with a short life expectancy because of metastatic disease and/or poor performance status. Our response rate of 82.7% were among the best results in the literature. Our regimen was also very well tolerated with minimum grade 3-4 toxicity. We did not increase the dose beyond 20 Gy because of the concern for long-term toxicity as a significant percentage of the patients also received chemotherapy. Those who responded to chemotherapy may be long-term survivors and may develop long-term complications. The data in our study compared favorably with other RT regimen frequently used for palliation of H&N cancer.

Mohanti et al²⁵ reported up to 59.0% palliation of symptoms in 505 patients with stage IV H&N cancer treated with a hypo-fractionated course of 20 Gy in 5 fractions over one week. A similar regimen to a higher dose (median 30 Gy) provided up to 79.0% response rate in H&N cancer patients undergoing palliative RT²⁶. A more protracted course of hypo-fractionated RT of twice weekly course of 32 Gy in 8 fractions also achieved a similar rate of H&N cancer symptoms palliation²⁷. However, despite effective palliation, such a prolonged treatment course is time consuming and inconvenient for the patients if they were to receive hospice care. Thus, a shorter course of RT may be more cost effective and may reduce the patient need for transportation if it provides equal palliation.

An accelerated course of twice a day over two consecutive days ("2 x 2") have been previously reported to achieve a good response in H&N cancer patients undergoing RT for symptoms palliation. The Quad Shot technique was proposed initially by MD Anderson Cancer Center and was adopted later by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) for palliation of gynecologic malignancies. The protocol was then applied for palliation of H&N cancer^{2,6-11}. In those studies, the doses per cycle ranged from 14 to 14.8 Gy, delivered in 4 fractions (twice a day for 2 consecutive days). Several techniques of RT ranging from intensity modulated radiation therapy (IMRT), 3D-CRT, and ⁶⁰Cobalt Teletherapy were employed for palliation. The Quad Shot regimen achieved a good response and adequate survival rates with acceptable acute toxicity. However, although those studies tested the "2 x 2" regimen in this setting, our study was the first to systematically assess the MTD.

Lok et al¹¹ reported a 65.0% response rate in 75 H&N cancer patients treated by IMRT with the Quad Shot regimen to a total dose of 44.4 Gy in three cycles of 3.7 Gy twice a day in two consecutive days. Only 37.0% of the patients were able to complete three cycles. The treatment was well tolerated with 5.0% grade 3 toxicity. Given the fact that IMRT may not be available in emerging countries, our treatment protocol represents a safe and effective method of palliation for

H&N cancer patients. It is also more cost effective as we reduce the treatment in one cycle instead of three. As an illustration, accelerated hypo-fractionation has been reported to be patient friendly because of the shortened course of treatment which also reduced treatment cost²⁷. Our fractionation also allows the early initiation of systemic therapy which remains the main treatment for patients with distant metastases. For example, 56.0% of the patients in our study received systemic therapy with no major adverse events related to radiotherapy or chemotherapy. In patients who required chemotherapy as part of their treatment protocol, early initiation of chemotherapy has been reported with better survival compared to delayed chemotherapy²⁸. Thus, our treatment protocol may serve as a template for future prospective studies combining chemotherapy and RT for H&N cancer patients with metastatic disease.

We are planning for a phase III study comparing our treatment protocol and the frequently used hypo-fractionation regimen of 30 Gy in 10 fractions looking at the response rate for palliation, treatment toxicity, and QoL. We believe that the study may demonstrate that our protocol is safe, effective and possibly may improve survival because of the early initiation of chemotherapy in head and neck patients with distant metastases.

The limitations of our study include the short follow-up visit and the small number of patients. However, once the planned randomized study is completed, those issues may be resolved.

CONCLUSION

The results of this trial demonstrated that a dose of 20Gy delivered in 2 days, twice a day to palliate symptoms in H&N cancer patients is safe and effective in terms of response. Based on the results of this phase I-II study, a phase III trial has been planned in our center to compare this scheme with a traditional palliative regimen.

REFERENCES

1. Agarwal JP, Nemade B, Murthy V, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, Gupta T, D'Cruz A, Pai P, Chaturvedi P, Dinshaw K. Hypofractionated, palliative radiotherapy for advanced head and neck cancer. *RadiotherOncol* 2008;89:51-6;
2. Finnegan TS, Bhatt NH, Shaughnessy JN, Perez C, Redman R, Silverman C, Bumpous J, Potts K, Dunlap NE. Cyclical hypofractionated radiotherapy technique for palliative treatment of locally advanced head and neck cancer: institutional experience and review of palliative regimens. *J Community Support Oncol* 2016;14:29-36;
3. Fortin B, Khaouam N, Filion E, Nguyen-Tan PF, Bujold A, Lambert L. Palliative Radiation Therapy for Advanced Head and Neck Carcinomas: A Phase 2 Study. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 2016;1;95:647-53;
4. Spanos W Jr, Guse C, Perez C, Grigsby P, Doggett RL, Poulter C. Phase II study of multiple daily fractionations in the palliation of advanced pelvic malignancies: preliminary report of RTOG 8502. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 1989;17:659-61;
5. Caravatta L, Padula GDA, Macchia G, Ferrandina G, Bonomo P, Deodato F, Massacesi M, Mignogna S, Tambaro R, Rossi M, Flocco M, Scapati A, Scambia G, Pacelli F, Valentini V, Cellini N, Morganti AG. Short course Accelerated Radiation therapy (SHARON) in palliative treatment of advanced pelvic malignancies: a phase I study. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 2012;83:e627-631;
6. Paris KJ, Spanos WJ Jr, Lindberg RD, Jose B, Albrink F. Phase I-II study of multiple daily fractions for palliation of advanced head and neck malignancies. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 1993;25:657-60;
7. Corry J, Peters LJ, Costa ID, Milner AD, Fawns H, Rischin D, Porceddu S. The 'QUAD SHOT'-- a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *RadiotherOncol* 2005;77:137-42;
8. Carrascosa LA, Yashar CM, Paris KJ, et al. Palliation of pelvic and head and neck cancer with paclitaxel and a novel radiotherapy regimen. *J Palliat Med* 2007;10:877-81;
9. Chen AM, Vaughan A, Narayan S, Vijayakumar S. Palliative radiation therapy for head and neck cancer: toward an optimal fractionation scheme. *Head Neck* 2008;30:1586-91;
10. Ghoshal S, Chakraborty S, Moudgil N, Kaur M, Patel FD. Quad Shot: A Short but Effective Schedule for Palliative Radiation for Head and Neck Carcinoma. *Indian J Palliat Care* 2009;15:137-140;
11. Lok BH, Jiang G, Gutiontov S, Lanning RM, Sridhara S, Sherman EJ, Tsai CJ, McBride SM, Riaz N, Lee NY. Palliative head and neck radiotherapy with the RTOG 8502 regimen for incurable primary or metastatic cancers. *Oral Oncol* 2015;51:957-62;
12. Caravatta L, Deodato F, Ferro M, Macchia G, Massacesi M, Cilla S, Tambaro R, Mignogna S, Padula GD, Musacchio M, Flocco M, Cantore G, Scapati A, Bogale S, Balducci M, Valentini V,

Cellini N, Morganti AG. Results of a phase II study of Short-course Accelerated Radiation Therapy (SHARON) for multiple brain metastases. *Am J ClinOncol*. 2015;38:395-400;

13. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1:277-299;

14. Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2001;50:765-75;

15. Sutherland HJ, Walker P and Til JE I. The development of a method for determining oncology patients' emotional distress using linear analogue scales. *Cancer Nurs* 1988;11:303-8;

16. Arbuck SG. Workshop on phase I study design. Ninth NCI/EORTC New Drug Development Symposium, Amsterdam. *Ann Oncol* 1996;7:567-73;

17. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J RadiatOncolBiolPhys* 1995; 31:1341-1346;

18. Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treatment Rep* 1985;69:1375-1381;

19. Withers HR. Biological basis of radiation therapy. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*; eds Perez CA, Brady LW, pp.64-69. Lippincott, Philadelphia. 1992;

20. International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU report 62: Prescribing, recording and reporting photon beamtherapy (supplement to ICRU report 50). Bethesda 1999 ;

21. Morganti AG, Deodato F, Zizzari S, Cilla S, Digesù C, Macchia G, Panunzi S, De Gaetano A, Piermattei A, Cellini N, Valentini V. Complexity index (COMIX) and not type of treatment predicts undetected errors in radiotherapy planning and delivery. *RadiotherOncol*. 2008;89:320-329 ;

22. Deodato F, Cilla S, Massaccesi M, et al. Daily on-line setup correction in 3D-conformal radiotherapy: is it feasible? *Tumori* 2012;98:441-444.

23. Jeremic B, Vanderpuye V, Abdel-Wahab S, et al. Patterns of practice in palliative radiotherapy in Africa-case revisited. *Clin Oncol* 2014 ;26 ;333-343.

24. Egestad H, Nieder C. Undesirable financial effects of head and neck cancer radiotherapy during the initial treatment period. *Int J Circumpolar Health* 2015 ;74 :26686.

25. Mohanti BK, Umopathy H, Bahadur S, et al. Short course palliative radiotherapy of 20 Gy in 5 fractions for advanced and incurable head and neck cancer : AIIMS study. *RadiotherOncol* 2004 ;71 :275-280.

26. Teckie S, Lok BH, Rao S, et al. High dose hypo-fractionated radiotherapy is effective and safe for tumors in the head and neck. *Oral Oncol* 2016 ;60 :74-80.

26. Murthy V, Kumar DP, Budrukkar A, et al. Twice-weekly palliative radiotherapy for locally very advanced head and neck cancers. *Indian J Cancer* 2016 ;53 :138-141.
27. Herskovic A, Fisher J, Orton B, et al. Accelerated hyper-fractionation in patients with non-small cell bronchogenic cancers as a cost-effective and user- and patient-friendly schedule. *Cancer Invest* 2000 ;18 :537-43.
28. Kim HW, Lee JC, Lee J, et al. Early versus delayed initiation of adjuvant treatment for pancreatic cancer. *PLoS One* 2017 ;12 :e0173960.

Table 1. Phase I-II study: patients characteristics.

	n	%
Patients	48	100
Age (years)		
Median	79.5	
Range	40 - 98	
Gender		
Male	20	41.7
Female	28	58.3
ECOG		
0	10	20.8
1	13	27.1
2	15	31.3
3	10	20.8

Table 2. Phase I-II study: site of primary tumor and histopathology.

	n	%
Patients	48	100
Head and neck	15	31.2
Squamous cell carcinoma	15	31.2
Skin	13	27.1
Spinocellular carcinoma	8	16.7
Melanoma	4	8.3
Basocellular carcinoma	1	2.1
Ovary	4	8.3
Squamous cell carcinoma	2	4.1
Transitional cell carcinoma	2	4.1
Breast	3	6.2
Ductal carcinoma	1	2.1
Carcinoma (not defined)	2	4.1
Lung	3	6.2
Adenocarcinoma	1	2.1
Squamocellular carcinoma	2	4.1
Thyroid	1	2.1
Papillary carcinoma	1	2.1
Prostate	1	2.1
Adenocarcinoma	1	2.1
Uterus	1	2.1
Poorly differentiated carcinoma	1	2.1
Bladder	1	2.1
Urothelial cell carcinoma	1	2.1
Kidney	1	2.1
Clear cell carcinoma	1	2.1
Bowel	1	2.1
Adenocarcinoma	1	2.1
Rectum	1	2.1
Adenocarcinoma	1	2.1
Pancreas	1	2.1

Adenocarcinoma	1	2.1
Soft tissue	1	2.1
Angiosarcoma	1	2.1
Squamous cell of unknown primary	1	2.1

Table 3.Phase I-II study: main baseline symptoms.

	n	%
Patients	48	100
Pain	32	66.6
Odynophagia	8	16.7
Bleeding-pain	4	8.3
Bleeding alone	2	4.2
Dysphagia	2	4.2

Table 4. Phase I study: acute toxicity.

Dose level	1 st (14 Gy)		2 nd (16 Gy)		3 rd (18 Gy)		4 th (20 Gy)		
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Enrolled patients	7	100	6	100	6	100	6	100	
Acute Toxicity	Grade								
Skin	1	1	14.3	2	33.3	1	16.7	2	33.3
	2	2	28.6	1	16.7	0	0.0	0	0.0
Mucosae	1	2	28.6	1	16.7	0	0.0	1	16.7
	2	0	0.0	1	16.7	1	16.7	1	16.7
	3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	16.7
Pharynx	1	2	28.6	0	0.0	0	0.0	1	16.7
	2	0	0.0	0	0.0	3	50.0	2	33.3
Eye	2	1	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Patients experiencing DLT	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	16.7	

DLT: dose limiting toxicity

Table 5.Phase II study: symptomatic response.

Response	No.	%
PSR	16	55.2
CSR	8	27.6
NC	4	13.8
PS	1	3.4

CSR: complete symptoms remission; NC: no changes; PS: progression of symptoms; PSR: partial symptoms remission.

IV. SHARON FASE III TRIALS PROTOCOLS

SHARON-ESOPHAGUS: Short course radiation therapy in palliative treatment of esophageal cancer: a randomized study

SHARON-ESOFAGO: Radioterapia ipofrazionata accelerata nel trattamento palliativo delle neoplasie esofagee: studio randomizzato

STUDIO INTERVENTISTICO SENZA MEDICINALE, RANDOMIZZATO 1:1 IN APERTO, MULTICENTRICO, DI PAZIENTI AFFETTI DA LESIONI NEOPLASTICHE ESOFAGEE: TRATTAMENTO RADIANTE IPOFRAZIONATO ACCELERATO

Codice del protocollo: RT-15-07

1. INTRODUZIONE

I tumori avanzati dell'esofago rappresentano un problema clinico di difficile gestione. La QoL di questi pazienti è peggiorata da sintomi come il dolore, il sanguinamento, la disfagia, la nausea e/o il vomito, la malnutrizione e/o anoressia, la disidratazione, la febbre. La radioterapia palliativa rappresenta in questi casi un'importante ed efficace opzione terapeutica (5). Attualmente il trattamento palliativo della disfagia, che è il sintomo più comune in questi pazienti, prevede il posizionamento di stent intraluminali, Nd:YAG laser terapia, argon laser, chemioterapia sistemica, brachiterapia (BRT) e radioterapia esterna (EBRT), (Stahl 2013).

In effetti, la EBRT palliativa è un trattamento efficace per migliorare i sintomi e di conseguenza per migliorare la QoL di questi pazienti con cancro avanzato. Idealmente questo trattamento dovrebbe essere il più breve possibile per ridurre il disagio di questi pazienti. Infatti, la loro condizione clinica è spesso molto scadente.

Ad esempio, la durata del trattamento di due giorni, invece dei tradizionali trattamenti di due settimane (ad esempio 30 Gy in 10 frazioni), potrebbe ridurre problemi economici e logistici sia per i pazienti che per il sistema sanitario. Trattamenti molto brevi potrebbero anche promuovere l'integrazione con la chemioterapia evitando l'interruzione del trattamento sistemico. Infine per i pazienti già ricoverati in Hospice o in lista d'attesa, questa tipologia di trattamento breve eviterebbe sia una lunga interruzione di questo tipo di assistenza, sia il ritardo dell'ammissione del paziente in Hospice.

Per erogare una dose clinicamente efficace in un breve periodo di tempo è necessario utilizzare regimi ipofrazionati. Tuttavia l'uso dell'ipofrazionamento potrebbe favorire l'insorgenza di effetti collaterali tardivi. Tuttavia si deve riconoscere, che il rischio della comparsa di effetti collaterali tardivi in pazienti trattati con finalità palliativa è limitato dalla relativamente breve aspettativa di vita. Questo rischio deve comunque essere considerato data la presenza di una pur limitata percentuale di pazienti lungo sopravvivenuti. L'uso di un frazionamento bi-quotidiano riduce questo rischio. Infatti, un trattamento della durata di due giorni, con un frazionamento bi-quotidiano, è già stato utilizzato nel trattamento di neoplasie avanzate della pelvi (Caravatta 2012) e della testa-collo.

Tuttavia, la somministrazione di dosi relativamente elevate in breve tempo rappresenta anche un trattamento accelerato. Il rischio principale della radioterapia accelerata è un aumento della tossicità acuta potenzialmente in grado di peggiorare la QoL dei pazienti e quindi annullare l'obiettivo principale della radioterapia palliativa. Pertanto, per ottimizzare questo tipo di trattamento è necessario valutare la dose massima somministrabile senza causare grave tossicità acuta.

Per queste ragioni è stato precedentemente pianificato uno studio per definire la dose massima tollerata (MTD) di un trattamento ipofrazionato accelerato per le neoplasie esofagee avanzate. La tollerabilità di questo trattamento è stata dimostrata per una dose massima di 20 Gy. Inoltre, i risultati di quest'esperienza hanno dimostrato una buona efficacia di questo regime nel controllo dei sintomi (Caravatta 2009).

La EBRT erogata in 10 frazioni (30 Gy/10fr) è considerata lo standard di trattamento per il cancro esofageo sintomatico. La possibilità di ridurre la durata del trattamento da 2 settimane a 2 giorni, senza diminuire l'efficacia del trattamento, non è stata mai indagata in trials prospettici. Per questo motivo è stato disegnato uno studio volto a confrontare questo schema di trattamento abbreviato con uno schema di radioterapia palliativa più tradizionale (30 Gy in 10 frazioni).

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo primario dello studio:

- confrontare l'efficacia in termini di risposta sul sintomo di un trattamento basato sull'erogazione di 4 frazioni in due giorni consecutivi rispetto al "gold standard".

Obiettivi secondari dello studio:

1. valutare la tossicità acuta e tardiva causata dal trattamento;
2. valutare la sopravvivenza libera dai sintomi;
3. valutare la sopravvivenza.

3. PIANO DELLO STUDIO

3.1 Disegno dello studio

Lo studio è un trial di non inferiorità, randomizzato e controllato. Lo studio si configurerà come interventistico senza medicinale, multicentrico e spontaneo. La randomizzazione avverrà in aperto con randomizzazione 1:1. Lo studio prevede l'arruolamento di un totale di 98 pazienti suddivisi in due gruppi di 49 pazienti per ognuno dei due bracci di studio (braccio A: 20 Gy in 2 giorni; braccio B (gold standard): 30 Gy in 2 settimane).

Procedura di randomizzazione

Previo ottenimento del consenso informato saranno arruolati tutti i pazienti con diagnosi di neoplasia esofagea avanzata, non suscettibile di trattamento radicale.

Per ogni paziente saranno considerate le seguenti variabili:

- sesso, età, performance status, istologia, sede e stadio del tumore,
- eventuali trattamenti precedenti (chemioterapia, chirurgia, etc.),
- sintomi pre-trattamento.

La randomizzazione sarà eseguita presso l'U.O. di Radioterapia del Policlinico sant'Orsola-Malpighi e avverrà tramite posta elettronica. I pazienti saranno randomizzati dopo la verifica dei criteri di inclusione. La randomizzazione sarà eseguita secondo una lista random generata dal computer.

3.2 Popolazione dello studio

Saranno presi in considerazione tutti i pazienti ambulatoriali, con malattia neoplastica dell'esofago non suscettibile di intervento con finalità radicale. La qualità della vita di questi pazienti può essere pesantemente peggiorata da sintomi come il dolore, il sanguinamento, la disfagia, la nausea e/o il vomito, la malnutrizione e/o anoressia, la disidratazione. Riuscire a controllare i sintomi nel più breve tempo possibile e con il minor disagio per il paziente, costituisce l'end point principale di questo studio.

Criteri di inclusione

- pazienti con diagnosi istologica di tumore esofageo (adenocarcinoma o carcinoma squamoso),
- pazienti di età > 18 anni,
- ottenimento del consenso informato,
- ECOG 0-3,
- paziente sintomatico (disfagia o altri sintomi correlati alla malattia di base),
- paziente non più suscettibile di intervento con finalità radicale, per malattia metastatica o scadute condizioni cliniche generali,
- non precedente radioterapia sul torace.

Criteri di esclusione

- Gravidanza,
- Precedente posizionamento di stent esofageo,

- Non accessibile per il follow-up,
- Fistola tracheo-esofagea,
- tumore presente nel lume tracheale,
- disfagia non riconducibile direttamente al cancro esofageo,
- pace maker nel campo di trattamento.

Assegnazione al trattamento sperimentale:

I pazienti saranno randomizzati ad uno dei due bracci (sperimentale o di controllo) con uguale probabilità (rapporto 1:1).

Si tratta quindi di uno studio di non inferiorità la cui ipotesi è l'equivalenza tra trattamento standard e sperimentale in termini di risposta dei sintomi. La randomizzazione sarà eseguita presso l'U.O. di Radioterapia del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi e avverrà tramite posta elettronica. I pazienti saranno randomizzati dopo la verifica dei criteri di inclusione. La randomizzazione sarà eseguita secondo una lista random generata dal computer.

Terapie concomitanti

Non sono presenti restrizioni all'utilizzo di farmaci concomitanti al trattamento radiante. Tuttavia non previsto l'uso di chemioterapia concomitante.

Interruzione del trattamento

Ogni paziente ha piena facoltà di interrompere la sua partecipazione allo studio in qualsiasi momento; inoltre, qualora si ritenga che sia di beneficio alla sua salute, la partecipazione del paziente allo studio potrà essere interrotta.

3.3 Aderenza al trattamento

Schema delle visite e delle valutazioni

Visita di selezione (V-0)

Prima di iniziare ogni procedura specifica dello studio, il ricercatore dovrà ottenere dal paziente il consenso informato firmato. Le valutazioni di selezione comprendono :

- data di nascita, età, sesso, performance status,

- istologia, dimensioni e stadio del tumore,
- sintomi causati dalla neoplasia esofagea.

Visite successive (V-1, V-2, V-3)

Successivamente le visite in corso di trattamento si svolgeranno secondo la seguente modalità:

Gruppo A (trattamento sperimentale): V-1 il primo giorno di trattamento

V-2 il secondo giorno di trattamento

Gruppo B (trattamento gold standard): V-1 il primo giorno di trattamento

V-2 a metà trattamento

V-3 visita di fine trattamento

Per entrambi i gruppi seguiranno visite di follow up trimestrali come da CRF (schede di valutazione 2-3)

3.4 INTERVENTO TERAPEUTICO

3.4.1 Intervento sperimentale

I pazienti saranno trattati con EBRT 3D conformazionale con tecnica a fasci contrapposti che sarà somministrata con acceleratore lineare con fasci di fotoni di energia ≥ 6 MV. Sarà utilizzato per la pianificazione un apparecchio TC-simulatore. I pazienti riceveranno 20Gy (5Gy per frazione) con sedute bi-quotidiane per due giorni consecutivi. Le considerazioni sulle complicanze tardive attese sono state eseguite in base al modello lineare-quadratico (rapporto α/β : 3); l'equivalente di 20 Gy in 5Gy a frazione (EQD2) rispetto al frazionamento convenzionale (2Gy/frazione) è di 32Gy (Joiner MC, 2002). I pazienti saranno irradiati in due giorni consecutivi, con frazionamento bi-quotidiano, con un intervallo tra le due frazioni giornaliere di almeno 6-8 ore. Il CTV sarà definito come GTV + 1 cm in direzione radiale e + 3 cm in direzione cranio-caudale. Il PTV sarà definito come il CTV + 1 cm di margine in tutte le direzioni. Il trattamento sarà eseguito con tecnica a fasci AP-PA contrapposti (3D-conformazionale). Il riferimento della dose sarà eseguito secondo il report ICRU 50.

3.4.2 Intervento standard

I pazienti saranno trattati da EBRT 3D conformazionale che sarà somministrata con acceleratore lineare con fasci di fotoni di energia $\geq 6\text{MV}$. Sarà utilizzato per la pianificazione un apparecchio TC-simulatore. I pazienti riceveranno 30Gy (3Gy per frazione) per cinque giorni consecutivi in due settimane. Le considerazioni sulle complicanze tardive attese sono state eseguite basandosi sul modello lineare-quadratico (rapporto α/β : 3) (Joiner MC, 2002). In base a questa valutazione la dose di 30 Gy in 10 frazioni corrisponde ad una dose di 36,5 Gy per gli effetti tardivi. Il CTV sarà definito come GTV + 1 cm in direzione radiale e + 3 cm in direzione cranio-caudale. Il PTV sarà definito come il CTV + 1 cm di margine in tutte le direzioni. Il trattamento sarà eseguito con tecnica a fasci AP-PA contrapposti (3D-conformazionale). Il riferimento della dose sarà eseguito secondo il report ICRU 50.

VALUTAZIONE DEI RISULTATI

L'obiettivo primario dello studio è di confrontare l'efficacia in termini di risposta sul sintomo prodotta da un trattamento basato sull'erogazione di 4 frazioni in due giorni consecutivi rispetto al "gold standard". Gli obiettivi secondari dello studio sono: valutare la tossicità acuta e tardiva correlata al trattamento, la sopravvivenza libera dai sintomi e l'evoluzione del sintomo nel tempo.

4. GESTIONE DEI DATI ED ANALISI STATISTICA

4.1 Gestione dei dati

Il personale designato dallo Sperimentatore dovrà riportare le informazioni richieste dal protocollo sulla Scheda Raccolta Dati (CRF).

4.2 Metodi statistici

L'analisi statistica sarà effettuata con SYSTAT, versione 11.0 (SPSS, Chicago, IL). Le variabili categoriali saranno confrontate con test chi-quadrato. La sopravvivenza libera da progressione dei sintomi (SPFS) sarà definita come la durata dell'intervallo di tempo trascorso in uno stato migliore o stabile. La sopravvivenza globale (OS) e SPFS saranno calcolate con il metodo Kaplan-Meier (Kaplan EL. & Meier P 1958).

L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia e il tasso di risposta delle due diverse schedule di EBRT palliativa valutate nello studio. I dati raccolti saranno raggruppati e riassunti rispetto alle variabili demografiche, alle caratteristiche basali ed alle valutazioni di efficacia e sicurezza. Le analisi esplorative saranno effettuate utilizzando statistiche descrittive. I dati saranno presentati sia per la popolazione intent-to-treat (ossia tutti i pazienti che sono stati sottoposti al trattamento in studio) che per la popolazione per-protocol (ossia tutti i pazienti che hanno completato lo studio senza violazioni maggiori del protocollo).

Le valutazioni di sicurezza saranno basate principalmente sulla frequenza degli eventi avversi, includendo tutti gli eventi avversi seri. Gli eventi avversi saranno riassunti presentando per ogni gruppo di trattamento il numero e la percentuale di pazienti che hanno avuto un qualsiasi evento avverso, un evento avverso in uno specifico apparato dell'organismo ed uno specifico evento avverso. Ogni altra informazione raccolta (i.e. la gravità o la relazione con il farmaco di studio) sarà codificata come appropriato.

- **Valutazione dei risultati**

Lo scopo di questo studio è quello di comparare l'efficacia di un regime di radioterapia accelerata ipofrazionata, con un frazionamento bi-quotidiano in due giorni consecutivi, la risposta al sintomo e la sopravvivenza libera dai sintomi rispetto al "gold standard" nel trattamento palliativo dei tumori avanzati dell'esofago.

I pazienti saranno classificati in base a performance status ECOG (appendice I)

1. La tossicità acuta e tardiva sarà registrata secondo i criteri del National Cancer Institute Common Toxicity (NCI-CTC versione in scala 4.02; <http://ctcp.info.nih.gov/>, allegato II)
2. Sintomi e qualità di vita saranno valutata in base al punteggio IAEA (Rosenblatt 2010) (allegato III);
3. Il miglioramento dei sintomi e la qualità di vita saranno definiti come incremento del punteggio di uno o più gradi rispetto ai punteggi pretrattamento;
4. Le schede raccolta dati 1, 2, 3 saranno utilizzate per una prima valutazione e le visite di follow-up (allegato IV). A 1 e 3 mesi dal il trattamento, tutti i pazienti saranno sottoposti alle prime valutazioni. Successivamente, i pazienti saranno seguiti ad intervalli di 3 mesi. La valutazione sarà composto da storia, esame fisico ed esami di laboratorio di routine, tra cui un esame emocromocitometrico completo. Indici relativi al sollievo dei sintomi, il dolore e la qualità della vita saranno registrati e confrontati con il valore di base (allegato I).

- **Dimensione del campione**

Proponiamo un trial di non inferiorità, randomizzato e controllato. Lo studio si configurerà come interventistico senza medicinale, multicentrico e spontaneo. La randomizzazione avverrà in aperto con rapporto 1:1.

Sulla base della letteratura, ci attendiamo che il 70% dei pazienti trattati con trattamento standard (braccio di controllo) mostrerà una risposta sul sintomo. La percentuale di risposte ipotizzata per il trattamento sperimentale è pari all'84% (120% del valore atteso con trattamento standard). La soglia di non inferiorità per lo studio è fissata al 63% di risposte sul sintomo (90% del valore atteso con

trattamento standard). Sulla base di questi assunti, sarebbe necessario reclutare 88 pazienti per studiare

l'effetto ipotizzato con una potenza dell'80% (errore beta=0.2) ed un errore alfa di 0.05. Ipotizzando

un attrition rate pari al 10% (tasso ipotizzato sulla base dell'esperienza del centro), la popolazione finale da reclutare è fissata a 98 pazienti (Fleiss 2003).

BIBLIOGRAFIA

1. Adam A, Ellul J, Watkinson AF, et al. Palliation of inoperable esophageal carcinoma: a prospective randomized trial of laser therapy and stent placement. *Radiology* 1997; 202:344–348.
2. Arbuck SG. Workshop on phase I study design. Ninth NCI/EORTC New Drug Development Symposium, Amsterdam. *Ann Oncol* 1996; 7:567-573
3. Berger B & Belka C. Evidence-based radiation oncology: Oesophagus. *Radiother Oncol.* 2009; 92:276-290
4. Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus* 2005; 18:131–139.
5. Caravatta L, Padula GDA, Macchia G, Ferrandina G, Bonomo P, Deodato F, Massacesi M, Mignogna S, Tambaro R, Rossi M, Flocco M, Scapati A, Scambia G, Pacelli F, Valentini V, Cellini N, Morganti AG. Short course Accelerated RadiatiON therapy (SHARON) in palliative treatment of advanced pelvic malignancies: a phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012; 83:e627-631.
6. Caravatta L, Deodato F, Ferro M, Macchia G, Massacesi M, Cilla S, Padula GD, Mignogna S, Tambaro R, Carrozza F, Flocco M, Cantore G, Scapati A, Buwenge M, Sticca G, Valentini V, Cellini N, Morganti AG. A phase I study of short-course accelerated whole brain radiation therapy for multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:e463-468.
7. Carrascosa LA, Yashar CM, Paris KJ, et al. Palliation of pelvic and head and neck cancer with paclitaxel and a novel radiotherapy regimen. *J Palliat Med* 2007; 10:877-881.
8. Glynne-Jones R, Harrison H. Palliative radiotherapy for gastrointestinal and colorectal cancer: In: *Radiation Oncology in palliative cancer care.* Lutz S, Chow E, Hoskin P Eds. First edition, John Wiley & sons, 2013, chapter 15, pp 177-187.
9. Harvey JA, Bessell JR, Beller E, et al. Chemoradiation therapy is effective for the palliative treatment of malignant dysphagia. *Dis Esophagus* 2004; 17:260–265.
10. Hayter CR, Huff-Winters C, Paszat L, Youssef YM, Shelley WE, Schulze K. A prospective trial of short-course radiotherapy plus chemotherapy for palliation of dysphagia from advanced esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2000; 56:329–333.
11. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; 364:1497–1504.
12. Javle M, Ailawadhi S, Yang GY, et al. Palliation of malignant dysphagia in esophageal cancer: a literature-based review. *J Support Oncol* 2006; 4:365-373.
13. Joiner MC, Bentzen SM. Time-dose relationships: the linear-quadratic approach. In *Basic Clinical Radiobiology.* Steel GG Ed, 3rd edition, Arnold Publ., London, 2002, p 120.
14. Kassam Z, Wong RK, Ringash J, et al. A phase I/II study to evaluate the toxicity and efficacy of accelerated fractionation radiotherapy for the palliation of

- dysphagia from carcinoma of the oesophagus. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008; 20:53-60.
15. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 1958; 53:457–481.
 16. Moertel C. *The esophagus*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1982.
 17. Perez CA, Brady L. *Principles and practice of radiation oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
 18. Rosenberg J, Franklin R, Steiger Z. Squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: an interdisciplinary approach. *Curr Probl Cancer* 1981; 5:6.
 19. Rosenblatt E, Jones G, Sur RS, Donde B, Salvajoli JV, Ghosh-Laskar S, Frobe A, Suleiman A, Xiao Z, Nag S. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: a prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Radiother Oncol* 2010; 97:488-494.
 20. Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:765-775.
 21. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol* 1984; 2:187-193.
 22. Sharma V, Gaye PM, Wahab SA, Ndlova N, Ngoma T, Vanderpuye V, Sowuami A, Dawotola DA, Kigula-Mugambe J, Jeremic B. Palliative radiation therapy practice for advanced esophageal carcinoma in Africa. *Dis Esophagus* 2010; 23:240-243.
 23. Spanos WJ Jr, Clery M, Perez CA, et al. Late effect of multiple daily fraction palliation schedule for advanced pelvic malignancies (RTOG 8502). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:961-967.
 24. Stahl M, Mariette C, Haustermans K, Cervantes A, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (supplement 6):vi51-vi56.
 25. Therasse P et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
 26. Barton MB, Frommer M, Shafiq J. Role of radiotherapy in cancer control in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol* 2006;7:584-595.
 27. Gehan EA: The determination of the number of patients required in a follow-up trial of a new chemotherapeutic agent. *J Chron Dis* 13:346-353, 1961
 28. Lutz S, Chow E, Hoskin P. *Radiation Oncology in Palliative Cancer Care*, Wiley-Blackwell, 2013.
 29. Hayter CR, Winter CH, Paszat L, Youssef MY, Shelley WE, Schulze K. A prospective trial of short-course radiotherapy plus chemotherapy for palliation of dysphagia from advanced esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2000; 56:329-333
 30. Caravatta L., Macchia G., Deodato F., Digesù C., Picardi V., Montoro C., Mignogna S., Travaglini C., Rossi M., Volpacchio G., Vaccarella MP., Buwenge M., Valentini V., Cellini N., Morganti AG. Radioterapia palliativa short course: risultati preliminari degli studi

sharon (SHort course Accelerated RadiatiON therapy). Tumori, vol 8, N° 1 2009. Atti Congresso AIRO 2009, Bologna.

31. Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. Cancer Treatment Rep 1985; 69:1375-1381.
32. Liu PY, Dahlberg S. Design and analysis of multiarm clinical trials with survival endpoints. Controlled Clin Trials 1995; 16:119-130.
33. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al eds: "AJCC Cancer Staging Manual", 6th ed New Jork; Springer-Verlag, 2002.

SHARON-BONE: Short course radiation therapy in palliative treatment of complicated bone metastases: a randomized study

SHARON-BONE: Radioterapia ipofrazionata accelerata nel trattamento palliativo delle metastasi ossee complicate: studio randomizzato

STUDIO INTERVENTISTICO SENZA MEDICINALE, RANDOMIZZATO 1:1 IN APERTO, MULTICENTRICO, DI PAZIENTI AFFETTI DA LESIONI OSSEE COMPLICATE: TRATTAMENTO RADIANTE IPOFRAZIONATO ACCELERATO

Codicedello studio RT-15-06

1. INTRODUZIONE

Le metastasi ossee complicate rappresentano un problema clinico di difficile gestione. La QoL di questi pazienti è peggiorata da sintomi come il dolore, le fratture patologiche, la compressione midollare, l'ipercalcemia, le neuropatie. La radioterapia palliativa diventa in questi casi un'importante ed efficace opzione terapeutica (Chow E. et al 2002).

In effetti, la radioterapia palliativa è un trattamento efficace per migliorare i sintomi e di conseguenza migliorare la QoL di questi pazienti. Idealmente questo trattamento dovrebbe essere il più breve possibile per ridurre il disagio di questi malati. Infatti, la loro condizione clinica è spesso molto scadente.

Ad esempio, la durata del trattamento di due giorni, invece dei tradizionali trattamenti di due settimane (ad esempio 30 Gy in 10 frazioni), potrebbe ridurre problemi economici e logistici sia per i pazienti che per il sistema sanitario. Trattamenti molto brevi potrebbero anche promuovere l'integrazione con la chemioterapia evitando l'interruzione del trattamento sistemico. Infine per i pazienti già ricoverati in Hospice o in lista d'attesa, questa tipologia di trattamento breve eviterebbe sia una lunga interruzione di questo tipo di assistenza, sia il ritardo dell'ammissione del paziente in Hospice.

Per erogare una dose clinicamente efficace in un breve periodo di tempo è necessario utilizzare regimi ipofrazionati. Tuttavia l'uso dell'ipofrazionamento potrebbe favorire l'insorgenza di effetti collaterali tardivi. Si deve riconoscere però, che il rischio della comparsa di effetti collaterali tardivi in pazienti trattati con finalità palliativa è limitato dalla relativamente breve aspettativa di vita. Tuttavia, questo rischio deve sempre essere tenuto in considerazione data la presenza seppur limitata, di una percentuale di pazienti lungo sopravvivenuti. L'uso di un frazionamento bi-quotidiano riduce questo rischio. Infatti, un trattamento della durata di due giorni, con un frazionamento bi-quotidiano, è già stato utilizzato nel trattamento di neoplasie avanzate della pelvi e della testa-collo (Caravatta L. et al 2012, Corry J. et al 2005, Chen AM et al 2008, Finnegan TS et al 2016).

Tuttavia, la somministrazione di dosi relativamente elevate in breve tempo rappresenta anche un trattamento accelerato. Il rischio principale della radioterapia accelerata è un aumento della tossicità acuta. Gli effetti collaterali acuti possono influenzare la QoL dei pazienti e quindi annullare l'obiettivo principale della radioterapia palliativa. Pertanto, per ottimizzare questo tipo di trattamento, è necessario valutare la dose massima somministrabile senza causare grave tossicità acuta.

Per queste ragioni è stato precedentemente pianificato uno studio per definire la dose massima tollerata (MTD) di un trattamento ipofrazionato accelerato per le metastasi ossee complicate. La tollerabilità di questo trattamento è stata dimostrata per una dose massima di 20 Gy. Inoltre, i risultati di quest'esperienza hanno dimostrato una buona efficacia di questo regime nel controllo dei sintomi (Caravatta 2009).

La EBRT erogata in 10 frazioni (30 Gy/10fr) è considerata lo standard di trattamento per le metastasi ossee complicate. La possibilità di ridurre la durata del trattamento da 2 settimane a 2 giorni, senza diminuire l'efficacia del trattamento, non è stata mai indagata in trials prospettici. Per questo motivo è stato disegnato uno studio volto a confrontare questo schema di trattamento abbreviato con uno schema di radioterapia palliativa più tradizionale (30 Gy in 10 frazioni).

Il protocollo è stato disegnato in base alle raccomandazioni dell'International Bone Metastases Consensus Working Party (Chow E. et al 2012).

1. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo primario dello studio:

- Confrontare l'efficacia in termini di risposta sul sintomo di un trattamento basato sull'erogazione di 4 frazioni in due giorni consecutivi rispetto al "gold standard" .

Obiettivi secondari dello studio:

1. valutare la tossicità acuta e tardiva causata dal trattamento;
2. valutare la sopravvivenza libera dai sintomi;

3. PIANO DELLO STUDIO

3.1 Disegno dello studio

Lo studio è un trial di non inferiorità, randomizzato e controllato. Lo studio di configurerà come interventistico senza medicinale, multicentrico, spontaneo. La randomizzazione avverrà in aperto con rapporto 1:1. Lo studio prevede l'arruolamento di 82 pazienti suddivisi in due gruppi di 41 pazienti per ognuno dei due bracci di studio (braccio A: 20Gy in 2 giorni; braccio B (gold standard): 30 Gy in 2 settimane).

Procedura di randomizzazione

Previo ottenimento del consenso informato saranno arruolati tutti i pazienti con diagnosi di metastasi ossee complicate, non suscettibili di trattamento radicale.

Per ogni paziente saranno considerate le seguenti variabili:

- sesso, età, performance status, istologia, sede e stadio del tumore primitivo,
- eventuali trattamenti precedenti (chemioterapia, chirurgia, etc.),
- sintomi pre-trattamento.

La randomizzazione sarà eseguita presso l'U.O. di Radioterapia del Policlinico sant'Orsola-Malpighi e avverrà tramite posta elettronica. I pazienti saranno randomizzati dopo la verifica dei

criteri di inclusione. La randomizzazione sarà eseguita secondo una lista random generata dal computer.

3.2 Popolazione dello studio

Saranno presi in considerazione tutti i pazienti ambulatoriali, con metastasi ossee complicate non più suscettibili di intervento con finalità radicale. La qualità della vita di questi pazienti può essere pesantemente peggiorata da sintomi come il dolore, le fratture patologiche, la compressione midollare, l'ipercalcemia, le neuropatie. Riuscire a controllare i sintomi nel più breve tempo possibile e con il minor disagio per il paziente, costituisce l'end point principale di questo studio.

Criteri di inclusione

- Pazienti con diagnosi di metastasi ossee complicate da tumore solido
- Pazienti di età > 18 anni
- Ottenimento del consenso informato.
- ECOG 0-3
- paziente sintomatico (NRS ≥ 2) nella sede del trattamento.
- paziente non più suscettibile di intervento con finalità radicale, per malattia plurimetastatica o scadute condizioni cliniche generali.
- nessuna modifica della terapia antalgica nell'ultima settimana.

Criteri di esclusione

- Gravidanza.
- Non disponibile per il follow-up.
- Precedente radioterapia nella stessa sede.

Si definiscono metastasi ossee complicate le lesioni ossee secondarie con (Paul M. Cheon et al. 2015):

- Sconfinamento nei tessuti molli circostanti,
- Compressione midollare o della cauda equina (anche solo radiologica)
- Compressione nervosa
- Fratture patologiche

Assegnazione al trattamento sperimentale:

I pazienti saranno randomizzati ad uno dei due bracci (sperimentale o di controllo) con uguale probabilità (rapporto 1:1).

Si tratta quindi di uno studio di non inferiorità la cui ipotesi è la non inferiorità in termini di risposta dei sintomi del trattamento sperimentale rispetto al trattamento standard. La randomizzazione sarà

eseguita presso l'U.O. di Radioterapia del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi e avverrà tramite posta elettronica. I pazienti saranno randomizzati dopo la verifica dei criteri di inclusione. La randomizzazione sarà eseguita secondo una lista random generata dal computer.

Terapie concomitanti

Non sono presenti restrizioni all'utilizzo di farmaci concomitanti al trattamento radiante. Tuttavia non previsto l'uso di chemioterapia concomitante.

Interruzione del trattamento

Ogni paziente ha piena facoltà di interrompere la sua partecipazione allo studio in qualsiasi momento; inoltre, qualora si ritenga che sia di beneficio alla sua salute, la partecipazione del paziente allo studio potrà essere interrotta.

3.3 Aderenza al trattamento

Schema delle visite e delle valutazioni

Visita di selezione (V-0)

Prima di iniziare ogni procedura specifica dello studio, il ricercatore dovrà ottenere dal paziente il consenso informato firmato. Le valutazioni di selezione comprendono :

- data di nascita, età, sesso, performance status,
- istologia e stadio del tumore primitivo,
- sintomi causati dalla metastasi ossea complicata.

Visite successive (V-1, V-2, V-3)

Successivamente le visite in corso di trattamento si svolgeranno secondo la seguente modalità:

Gruppo A (trattamento sperimentale):	V-1 il primo giorno di trattamento
	V-2 il secondo giorno di trattamento
Gruppo B (trattamento gold standard):	V-1 il primo giorno di trattamento
	V-2 a metà trattamento
	V-3 visita di fine trattamento

Per entrambi i gruppi seguiranno visite di follow up come da CRF mediante visita, contatto telefonico o mail.

3.4 INTERVENTO TERAPEUTICO

3.4.1 Intervento sperimentale

I pazienti saranno trattati con EBRT 3D conformazionale con tecnica a campi multipli che sarà somministrata con acceleratore lineare con fasci di fotoni di energia ≥ 6 MV. Sarà utilizzato per la pianificazione un apparecchio TC-simulatore. I pazienti riceveranno 20Gy (5Gy per frazione) con sedute bi-quotidiane per due giorni consecutivi. Le considerazioni sulle complicanze tardive attese sono state eseguite in base al modello lineare-quadratico (rapporto α/β : 3); l'equivalente di 20 Gy in 5Gy a frazione (EQD2) rispetto al frazionamento convenzionale (2Gy/frazione) è di 32Gy(Joiner MC, 2002).I pazienti saranno irradiati in due giorni consecutivi, con frazionamento bi-quotidiano, con un intervallo tra le due frazioni giornaliere di almeno 6-8 ore. Il CTV sarà definito come GTV + 2 cm in direzione radiale e cranio-caudale, o l'intera vertebra nel caso di lesione ossea del rachide. Il PTV sarà definito come il CTV + 1 cm di margine in tutte le direzioni includendo anche la vertebra superiore e quella inferiore in caso di interessamento vertebrale. Il trattamento sarà eseguito con tecnica a campi multipli (3D-conformazionale). Il riferimento della dose sarà eseguito secondo il report ICRU 50.

3.4.2 Intervento standard

I pazienti saranno trattati con EBRT 3D conformazionale che sarà somministrata con acceleratore lineare con fasci di fotoni di energia ≥ 6 MV. Sarà utilizzato per la pianificazione un apparecchio TC-simulatore. I pazienti riceveranno 30Gy (3Gy per frazione) per cinque giorni consecutivi in due settimane. Le considerazioni sulle complicanze tardive attese sono state eseguite basandosi sul modello lineare-quadratico (rapporto α/β : 3) (Joiner MC, 2002). In base a questa valutazione la dose di 30 Gy in 10 frazioni corrisponde ad una dose di 36,5 Gy per gli effetti tardivi. Il CTV sarà definito come GTV + 2 cm in direzione radiale e in direzione cranio-caudale o l'intera vertebra nel caso di lesione ossea del rachide. Il PTV sarà definito come il CTV + 1 cm di margine in tutte le direzioni includendo anche la vertebra superiore e quella inferiore in caso di interessamento vertebrale. Il trattamento sarà eseguito con tecnica a campi multipli (3D-conformazionale). Il riferimento della dose sarà eseguito secondo il report ICRU 50.

3.5 VALUTAZIONE DEI RISULTATI

L'obiettivo primario dello studio è di confrontare l'efficacia in termini di risposta sul sintomo prodotta da un trattamento basato sull'erogazione di 4 frazioni in due giorni consecutivi rispetto al "gold standard". Gli obiettivi secondari dello studio sono: valutare la tossicità acuta e tardiva correlata al trattamento, la sopravvivenza libera dai sintomi e la sopravvivenza globale.

3.6 VALUTAZIONI DI SICUREZZA

Lo studio è a carattere interventistico non farmacologico. I pazienti saranno trattati secondo quanto previsto dalla pratica clinica in accordo al giudizio del Medico ed alle informazioni riportate nella Scheda Tecnica di ogni singolo Prodotto delle terapie concomitanti eventualmente somministrate secondo pratica clinica. La valutazione della sicurezza consisterà nel monitoraggio e nella registrazione delle Reazione Avverse (ADR) e delle Reazione Avverse Serie. La valutazione della sicurezza del trattamento consisterà nel monitoraggio e nella registrazione degli eventi avversi, degli eventi avversi seri, degli esami di laboratorio e nella misurazione dei segni vitali.

Eventi avversi

Le informazioni relative a tutti gli eventi avversi, sia quelli riferiti spontaneamente dal soggetto, sia quelli riscontrati dallo Sperimentatore a seguito di domande specifiche, che quelli evidenziati dall'esame fisico del paziente, da indagini di laboratorio od altro, saranno raccolti, registrati sulla CRF e seguiti come appropriato. Si definisce evento avverso ogni segno, sintomo o condizione clinica indesiderati che si verificano dopo l'inizio del trattamento somministrato, anche se non c'è relazione di causalità tra l'evento ed il trattamento. Il trattamento somministrato include il trattamento oggetto di valutazione ed il trattamento di confronto.

Le condizioni cliniche/malattie presenti già prima dell'inizio del trattamento somministrato sono considerate eventi avversi solo se peggiorano dopo l'inizio del trattamento somministrato. Occorre definire la raccolta sulla CRF degli eventi avversi e degli eventi avversi seri che si verificano prima dell'inizio del trattamento somministrato, ma dopo che il paziente ha firmato il consenso informato. Eventuali anomalie evidenziate dagli esami di laboratorio o da test costituiscono eventi avversi solo se causano segni o sintomi, se sono considerate rilevanti da un punto di vista clinico o se richiedono una terapia, e sono registrate nella CRF di seguito ai segni, sintomi od alla diagnosi associate.

Per quanto possibile, ogni evento avverso sarà descritto in termini di livello di severità (lieve, moderato, grave) (livelli 1 - 4).

Eventi Avversi Seri

Le informazioni relative a tutti gli eventi avversi seri saranno raccolte e registrate nel modulo di segnalazione degli Eventi Avversi Seri. Per garantire la sicurezza del paziente tutti gli eventi avversi seri devono essere segnalati (gli eventuali eventi avversi andranno comunicati entro 24 ore tramite mail al centro coordinatore) entro 24 ore da quando lo Sperimentatore ne viene a conoscenza.

Sono definiti Eventi Avversi Seri quegli eventi avversi che:

- risultano fatali;
- pongono il paziente in pericolo di vita;
- richiedono il ricovero del paziente o ne prolungano la degenza;
- comportano un'invalidità/incapacità significativa e persistente anche se non necessariamente permanente;
- causano un'anomalia congenita/difetto nel nascituro di pazienti in trattamento;
- sono significative dal punto di vista medico nel senso che possono danneggiare il paziente e richiedono un intervento medico o chirurgico per prevenire le situazioni sopra elencate.

Non sono considerati eventi avversi seri eventuali ospedalizzazioni per:

- trattamenti di routine o monitoraggio della condizione clinica oggetto di osservazione, non associati ad un peggioramento della condizione clinica stessa;
- trattamenti di elezione o programmati in precedenza per condizioni cliniche preesistenti che non sono correlate alla patologia oggetto di osservazione e che non hanno subito un peggioramento;
- cure generali (in ospedale od altri istituti) non associate ad alcun peggioramento delle condizioni cliniche generali;
- trattamenti di emergenza a livello ambulatoriale per eventi che non soddisfano la definizione di eventi avversi seri e che non comportano l'ingresso in ospedale.

Deve essere riportato anche ogni evento avverso serio che si verifichi dopo che il paziente ha fornito il consenso informato e fino a 24 mesi dopo l'ultima somministrazione del trattamento in studio.

Lo Sperimentatore deve compilare il modulo di segnalazione degli eventi avversi seri, valutare la relazione di causalità con il trattamento in studio ed inviare il modulo completato e firmato via mail o via fax (entro 24 ore al numero di fax 051214-4336 del centro coordinatore dello studio).

Qualsiasi episodio ricorrente, complicazione o progressione di un evento già segnalato deve essere comunicato come follow-up di quell'evento.

Le informazioni di follow-up devono essere comunicate con una nuova scheda, specificando che si tratta di follow-up di un evento già segnalato ed indicando la data della avvenuta notifica iniziale.

Persone di riferimento

I numeri di telefono e fax delle persone di riferimento per la segnalazione degli Eventi Avversi Seri e delle Gravidanze sono riportati nell'Investigator Folder.

4. Gestione dei dati ed analisi statistica

4.1 Gestione dei dati

Il personale designato dallo Sperimentatore dovrà riportare le informazioni richieste dal protocollo sulla Scheda Raccolta Dati (CRF).

4.2 Metodi statistici

L'analisi statistica sarà effettuata con SYSTAT, versione 11.0 (SPSS, Chicago, IL). Le variabili categoriali saranno confrontate il test chi-quadrato. La sopravvivenza libera da progressione dei sintomi (SPFS) sarà definita come la percentuale di tempo trascorso in uno stato migliore o stabile. Sopravvivenza globale (OS) e SPFS saranno calcolate con il metodo Kaplan-Meier (Kaplan EL. & Meier P 1958).

L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia e il tasso di risposta delle diverse dosi raccomandate negli studi precedenti e la tollerabilità del trattamento radiante esterno accelerato ipofrazionato. I dati raccolti verranno raggruppati e riassunti rispetto alle variabili demografiche, alle caratteristiche basali ed alle valutazioni di efficacia e sicurezza. Le analisi esplorative saranno effettuate utilizzando statistiche descrittive

Le valutazioni di sicurezza saranno basate principalmente sulla frequenza degli eventi avversi, includendo tutti gli eventi avversi seri. Gli eventi avversi verranno riassunti presentando per ogni gruppo di trattamento il numero e la percentuale di pazienti che hanno avuto un qualsiasi evento avverso, un evento avverso in uno specifico apparato dell'organismo ed uno specifico evento avverso. Ogni altra informazione raccolta (i.e. la gravità o la relazione con il trattamento di studio) verrà codificata come appropriato.

Verranno inoltre prodotte liste analitiche che riportano informazioni dettagliate relativamente a:

1. pazienti che hanno interrotto lo studio e relativi motivi;
2. pazienti che hanno interrotto lo studio per eventi avversi;
3. pazienti che hanno avuto eventi avversi seri;
4. pazienti con valori di esami di laboratorio fuori dai range predefiniti;

L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia e il tasso di risposta delle diverse dosi raccomandate negli studi precedenti e la tollerabilità del trattamento radiante esterno ipofrazionato.

I dati di tutti i centri partecipanti a questo studio verranno accorpati in modo che un numero adeguato di pazienti sia disponibile per l'analisi.

▪ **Caratteristiche della casistica, trattamenti e malattie concomitanti**

I dati relativi alle caratteristiche demografiche e basali ed alle osservazioni e misure di efficacia e sicurezza verranno opportunamente riassunti. Le caratteristiche di somministrazione del trattamento in studio e degli altri trattamenti concomitanti verranno riassunte, analogamente alle principali malattie concomitanti registrate all'ammissione in studio. Verranno inoltre listati i pazienti che hanno interrotto lo studio e descritti analiticamente i relativi motivi.

▪ **Valutazione dei risultati**

Lo scopo di questo studio è quello di dimostrare l'efficacia di un regime di radioterapia accelerata ipofrazionata nel trattamento palliativo delle metastasi ossee complicate, definire la dose massima tollerata (MTD) di questo regime, con un frazionamento bi-quotidiano in due giorni consecutivi, la risposta al sintomo e la sopravvivenza libera dai sintomi.

I pazienti saranno classificati in base a performance status ECOG (allegato I)

- La tossicità acuta e tardiva sarà valutata secondo la scala RTOG-EORTC, <http://www.rtog.org/>(allegato V);
- Sintomi e qualità di vita saranno valutata in base al punteggio EORTC QLQ-C15-PAL (Version 1) (allegato II) e EORTC QLQ-BM22 (Allegato III);

▪ **Dimensione del campione ¹**

Proponiamo un trial di non inferiorità, randomizzato e controllato. Lo studio si configurerà come interventistico senza medicinale, multicentrico, spontaneo. La randomizzazione avverrà in aperto con rapporto 1:1.

Sulla base della letteratura, ci attendiamo che il 65% dei pazienti trattati con trattamento standard (braccio di controllo) mostrerà una risposta sul sintomo (Wu JS. 2003, Sze WM. 2004, Chow E. 2007). La percentuale di risposte ipotizzata per il trattamento sperimentale è pari al 78% (120% del valore atteso con il trattamento standard). La soglia di non

inferiorità per lo studio è fissata al 52% di risposte sul sintomo (80% del valore atteso con trattamento standard). Sulla base di questi assunti, sarebbe necessario reclutare 74 pazienti per studiare l'effetto ipotizzato con una potenza dell'80% (errore beta = 0.2) ed un errore alfa ad una coda di 0,05. Ipotizzando un attrition rate pari al 10% (tasso ipotizzato sulla base dell'esperienza del centro), la popolazione finale da reclutare è fissata a 82 pazienti (Blackwelder, 1982).

¹Nota al paragrafo "Dimensione del campione"

Il calcolo di potenza è stato eseguito utilizzando la formula (Blackwelder, 1982):

$$n = f(\alpha, \beta) \times [\pi_s \times (100 - \pi_s) + \pi_e \times (100 - \pi_e)] / (\pi_s - \pi_e - d)^2$$

dove π_s e π_e sono la vera percentuale di successi nel trattamento standard ed in quello sperimentale e

$$f(\alpha, \beta) = [\Phi^{-1}(\alpha) + \Phi^{-1}(\beta)]^2$$

(Φ^{-1} è la funzione di distribuzione cumulativa di una normale standardizzata).

5. Procedure amministrative

Norme di Buona Pratica Clinica

Questo studio verrà condotto in accordo ai principi della GoodClinicalPractice [ICH Harmonized Tripartite Guidelines for GoodClinicalPractice 1996 Directive 91/507/EEC; D.M. 15.7.1997], alla dichiarazione di Helsinki ed alle normative nazionali in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche. Lo sperimentatore, firmando il protocollo, acconsente ad aderire alle procedure ed alle istruzioni in esso contenute ed a svolgere lo studio secondo GCP, la Dichiarazione di Helsinki e le normative nazionali che disciplinano le sperimentazioni cliniche.

Emendamenti al protocollo o ogni altra modifica alla conduzione dello studio

Qualunque modifica al protocollo sarà apportata sotto forma di emendamento. Non sono permesse modifiche al protocollo durante il periodo di studio. Ogni modifica imprevista nella conduzione dello studio sarà registrata nel "ClinicalStudy Report".

Comitato etico e consenso informato

Il protocollo di studio, ogni emendamento del protocollo, il consenso informato ed ogni altra informazione per i pazienti dovranno essere approvati dal Comitato Etico.

Per quanto concerne gli emendamenti, lo Sperimentatore può subito applicarli previa comunicazione scritta al Comitato Etico, senza aspettare l'approvazione del Comitato Etico, qualora sia in gioco la sicurezza dei pazienti partecipanti allo studio. Inoltre, se lo Sperimentatore ritiene che per ragioni di sicurezza dei pazienti sia necessario apportare immediatamente una modifica al protocollo, deve metterne a conoscenza il Comitato Etico del centro entro 10 giorni lavorativi.

Per partecipare allo studio ogni paziente dovrà fornire il consenso informato scritto (vedi anche paragrafo 3.2 - Popolazione dello studio).

Archivio della documentazione

Lo Sperimentatore è responsabile dell'archiviazione e conservazione dei documenti essenziali dello studio, prima, durante la conduzione e dopo il completamento o l'interruzione dello studio stesso, in accordo a quanto/e per il tempo previsto dalla normativa vigente e dalle GCP.

I dati raccolti sulla CRF saranno in forma rigorosamente anonima ed il soggetto verrà unicamente identificato con un numero e con le iniziali.

Lo Sperimentatore dovrà conservare i dati originali del paziente (ad es. informazioni demografiche e mediche, dati di laboratorio, elettrocardiogrammi etc.) ed una copia del consenso informato scritto firmato. Per alcuni dati può essere stabilito, prima che lo studio inizi, che vengano scritti direttamente sulla CRF, che quindi in questo caso fungerà da dato originale.

Ispezioni/Verifiche

Potranno essere condotte delle verifiche per assicurarsi che lo studio venga condotto in accordo al protocollo ed alle disposizioni normative applicabili (durante il suo svolgimento oppure dopo che lo studio si è completato). Se un'Autorità Regolatoria richiede un'ispezione, lo Sperimentatore dovrà subito informare il Comitato Etico.

Pubblicazione dei risultati

I risultati dello studio verranno resi noti entro 12 mesi dalla conclusione della sperimentazione.

Riservatezza e Confidenzialità

I documenti dello studio dovranno essere conservati in luogo sicuro per assicurare il mantenimento della confidenzialità e riservatezza e non potranno essere divulgati ad altri senza autorizzazione scritta da parte del Promotore/tranne che nella misura necessaria per ottenere il consenso del paziente alla partecipazione allo studio.

Interruzione dello studio

Il Promotore si riserva la facoltà di interrompere lo studio nel rispetto del benessere dei pazienti.

Persone di riferimento

I numeri di telefono e fax delle persone di riferimento per la conduzione dello studio sono riportati nell'Investigator Folder fornito al centro.

BIBLIOGRAFIA

1. Padula GDA, Macchia G, Ferrandina G, Bonomo P, Deodato F, Massacesi M, Mignogna S, Tambaro R, Rossi M, Flocco M, Scapati A, Scambia G, Pacelli F, Valentini V, Cellini N, Morganti AG. ShortcourseAcceleratedRadiationtherapy (SHARON) in palliative treatment of advancedpelvicmalignancies: a phase I study. *Int J RadiatOncolBiolPhys*, 2012; 83:e627-631.
2. Caravatta L, Deodato F, Ferro M, Macchia G, Massacesi M, Cilla S, PadulaGD, Mignogna S, Tambaro R, Carrozza F, Flocco M, Cantore G, Scapati A, Buwenge M, Sticca G, Valentini V, Cellini N, Morganti AG. A phase I study of short-courseacceleratedwhole brain radiationtherapy for multiple brain metastases. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2012;84:e463-468.
3. Finnegan TS, Bhatt NH, Shaughnessy JN, Perez C, Redman R, Silverman C, Bumpous J, Potts K, Dunlap NE. Cyclical hypofractionation radiotherapy technique for palliative treatment of locally advanced head and neck cancer: institutional experience and review of palliative regimens. *J Community Support Oncol* 2016; 14:29-36.
4. Corry J, Peters LJ, Costa ID, Milner AD, Fawns H, Rischin D, Porceddu S. The 'QUAD SHOT'—a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2005; 77:137-42.
5. Caravatta L, Padula GDA, Macchia G, Ferrandina G, Bonomo P, Deodato F, Massacesi M, Mignogna S, Tambaro R, Rossi M, Flocco M, Scapati A, Scambia G, Pacelli F, Valentini V,

- Cellini N, Morganti AG. Short course Accelerated Radiation Therapy (SHARON) in palliative treatment of advanced pelvic malignancies: a phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:629-631.
6. Blackwelder WC, "Proving the null hypothesis" in clinical trials. *Control Clin Trials*, 1982; Dec; 3(4):345-53.
 7. Joiner MC, Bentzen SM. Time-dose relationships: the linear-quadratic approach. In *Basic Clinical Radiobiology*. Steel GG Ed, 3rd edition, Arnold Publ., London, 2002, p 120.
 8. Perez CA, Brady L. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
 9. Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:765-775.
 10. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol* 1984; 2:187-193.
 11. Spanos WJ Jr, Clery M, Perez CA, et al. Late effect of multiple daily fraction palliation schedule for advanced pelvic malignancies (RTOG 8502). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:961-967.
 12. Therasse P et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J. Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
 13. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1423-1436.
 14. Chow E, Wu J, Hoskin P, et al. International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Radiother Oncol* 2002; 64: 275-280.
 15. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 965-976.
 16. Meeuse JJ, Van der Linden YM, Van Tienhoven G, et al. Efficacy of radiotherapy for painful bone metastases during the last 12 weeks of life: results from the Dutch Bone Metastasis Study. *Cancer* 2010; 116: 2716-2725.
 17. Hird A, Chow E, Zhang L, et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from the Canadian cancer centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 193-197.

18. Chow E, Hoskin P, Mitera G, et al. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1730-1737.
19. Lutz S, Chow E, Hoskin P. *Radiation Oncology in Palliative Cancer Care*, Wiley-Blackwell, 2013.
20. Caravatta L., Macchia G., Deodato F., Digesù C., Picardi V., Montoro C., Mignogna S., Travaglini C., Rossi M., Volpacchio G., Vaccarella MP., Buwenge M., Valentini V., Cellini N., Morganti AG. Radioterapia palliativa short course: risultati preliminari degli studi sharon (Shortcourse Accelerated Radiation Therapy). *Tumori*, vol 8, N° 1 2009. Atti Congresso AIRO 2009, Bologna.
21. Chow E. et al. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2012.
22. Wu JS et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Mar 1;55(3):594-605.
23. Sze WM et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy-a systematic review of the randomised trials, *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004721.
24. Caraceni A. et al. Use of opioid analgesic in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012 Feb; 13(2):e58-68. Review.
25. Chen AM, Vaughan A, Narayan S, Vijayakumar S. Palliative radiotherapy for head and neck cancer: toward an optimal fractionation scheme. *Head Neck* 2008; 30:1568-91.
26. Monnier L, Toboul E, Durdux C, Lang P, St Guily JL, Huguet F. Hypofractionated palliative radiotherapy for advanced head and neck cancer: the IHF2SQ regimen. *Head Neck* 2013; 35:1683-8.
27. Ghoshal S, Chakraborty S, Moudgil N, Kaur M, Patel F D. QuadShot: A Short but Effective Schedule for Palliative Radiation for Head and Neck Carcinoma. *Indian J Palliat Care* 2009; 15:137-140.
28. Paul M. Cheon, Erin Wong, Nemica Thavarajah, Kristopher Dennis, Stephen Lutz, Liang Zeng, Edward Chow. A definition of „uncomplicated bone metastases“ based on previous bone metastases radiation trials comparing single-fraction and multi-fraction radiation therapy. *Journal of Bone Oncology* 2015; 4:13-17.

SHARON-ABDOMEN: Short course radiation therapy in palliative treatment of abdominal cancer: a randomized study

SHARON-ADDOME: Radioterapia ipofrazionata accelerata nel trattamento palliativo delle neoplasie addominali primitive o secondarie: studio randomizzato

STUDIO INTERVENTISTICO SENZA MEDICINALE, RANDOMIZZATO 1:1 IN APERTO, MULTICENTRICO, DI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIE ADDOMINALI PRIMITIVE O SECONDARIE: TRATTAMENTO RADIANTE IPOFRAZIONATO ACCELERATO

Codicedello studio RT-15-01

1. INTRODUZIONE

Le neoplasie addominali primitive o secondarie rappresentano un problema clinico di difficile gestione. La QoL di questi pazienti è peggiorata da sintomi come il dolore, il sanguinamento, la sintomatologia ostruttiva, la nausea e/o il vomito, l'ittero, il dimagrimento, la disidratazione. La radioterapia palliativa diventa in questi casi un'importante ed efficace opzione terapeutica (Tey J, 2014, Kim MM1, 2008).

In effetti, la radioterapia palliativa è un trattamento efficace per migliorare i sintomi e di conseguenza migliorare la QoL di questi pazienti. Idealmente questo trattamento dovrebbe essere il più breve possibile per ridurre il disagio di questi malati. Infatti, la loro condizione clinica è spesso molto scadente.

Ad esempio, la durata del trattamento di due giorni, invece dei tradizionali trattamenti di due settimane (ad esempio 30 Gy in 10 frazioni), potrebbe ridurre problemi economici e logistici sia per

i pazienti che per il sistema sanitario. Trattamenti molto brevi potrebbero anche promuovere l'integrazione con la chemioterapia evitando l'interruzione del trattamento sistemico. Infine, per i pazienti già ricoverati in Hospice o in lista d'attesa, questa tipologia di trattamento breve eviterebbe sia una lunga interruzione di questo tipo di assistenza, sia il ritardo dell'ammissione del paziente in Hospice.

Per erogare una dose clinicamente efficace in un breve periodo di tempo è necessario utilizzare regimi ipofrazionati. Tuttavia l'uso dell'ipofrazionamento potrebbe favorire l'insorgenza di effetti collaterali tardivi. Si deve riconoscere però, che il rischio della comparsa di effetti collaterali tardivi in pazienti trattati con finalità palliativa è limitato dalla relativamente breve aspettativa di vita. Tuttavia, questo rischio deve sempre essere tenuto in considerazione della presenza, seppur limitata, di una percentuale di pazienti lungo sopravvivenuti. L'uso di un frazionamento bi-quotidiano riduce questo rischio. Infatti, un trattamento della durata di due giorni, con un frazionamento bi-quotidiano, è già stato utilizzato nel trattamento di neoplasie avanzate della pelvi e del distretto testa-collo (Caravatta L. et al 2012, Corry J. et al 2005, Chen AM et al 2008, Finnegan TS et al 2016).

Tuttavia, la somministrazione di dosi relativamente elevate in breve tempo rappresenta anche un trattamento accelerato. Il rischio principale della radioterapia accelerata è un aumento della tossicità acuta. Gli effetti collaterali acuti possono influenzare la QoL dei pazienti e quindi annullare l'obiettivo principale della radioterapia palliativa. Pertanto, per ottimizzare questo tipo di trattamento, è necessario valutare la dose massima somministrabile senza causare grave tossicità acuta.

Per queste ragioni è stato precedentemente pianificato uno studio per definire la dose massima tollerata (MTD) di un trattamento ipofrazionato accelerato per le neoplasie addominali. La tollerabilità di questo trattamento è stata dimostrata per una dose massima di 18 Gy. Inoltre, i risultati di quest'esperienza hanno dimostrato una buona efficacia di questo regime nel controllo dei sintomi (Caravatta L 2009).

La EBRT erogata in 10 frazioni (30 Gy/10fr) è considerata uno standard di trattamento per le neoplasie addominali. La possibilità di ridurre la durata del trattamento da 2 settimane a 2 giorni, senza diminuire l'efficacia del trattamento, non è stata mai indagata in trials prospettici. Per questo motivo è stato disegnato uno studio volto a confrontare questo schema di trattamento abbreviato con uno schema di radioterapia palliativa più tradizionale (30 Gy in 10 frazioni).

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo primario dello studio:

- Confrontare l'efficacia in termini di risposta sul sintomo di un trattamento basato sull'erogazione di 4 frazioni in due giorni consecutivi rispetto al "gold standard" .

Obiettivi secondari dello studio:

1. valutare la tossicità acuta e tardiva causata dal trattamento;
2. valutare la sopravvivenza libera dai sintomi.

3. PIANO DELLO STUDIO

3.1 Disegno dello studio

Lo studio è un trial di non inferiorità, randomizzato e controllato. Lo studio si configurerà come interventistico senza medicinale, multicentrico, spontaneo. La randomizzazione avverrà in aperto con rapporto 1:1. Lo studio prevede l'arruolamento di un totale di 84 pazienti suddivisi in due gruppi di 41 pazienti per ognuno dei due bracci di studio (braccio A: 18 Gy in 2 giorni; braccio B (gold standard): 30 Gy in 2 settimane).

Procedura di randomizzazione

Previo ottenimento del consenso informato saranno arruolati tutti i pazienti con diagnosi di neoplasia addominale, non suscettibili di trattamento radicale.

Per ogni paziente saranno considerate le seguenti variabili:

- sesso, età, performance status, istologia, sede e stadio del tumore primitivo,
- eventuali trattamenti precedenti (chemioterapia, chirurgia, etc.),
- sintomi pre-trattamento.

La randomizzazione avverrà presso il Centro Coordinatore. I dati utili alla randomizzazione verranno inviati dai Centri Partecipanti al Centro Coordinatore via posta elettronica. I pazienti saranno randomizzati dopo la verifica dei criteri di inclusione. La randomizzazione avverrà secondo una lista random generata dal computer.

3.2 Popolazione dello studio

Saranno presi in considerazione tutti i pazienti ambulatoriali, con neoplasie addominali non più suscettibili di intervento con finalità radicale. La qualità della vita di questi pazienti può essere pesantemente peggiorata da sintomi come il dolore, il sanguinamento, la sintomatologia ostruttiva, la nausea e/o il vomito, l'ittero, il dimagrimento, la disidratazione. Riuscire a controllare i sintomi nel più breve tempo possibile e con il minor disagio per il paziente, costituisce l'end point principale di questo studio.

Criteri di inclusione

- pazienti con diagnosi di neoplasia addominale primitiva o secondaria, sintomatica,
- paziente non più suscettibile di intervento con finalità radicale, per malattia plurimetastatica o scadute condizioni cliniche generali,
- pazienti di età ≥ 18 anni,
- ECOG 0-3,
- se lesioni dolenti nessuna modifica della terapia antalgica nell'ultima settimana
- Ottenimento del consenso informato.

Criteri di esclusione

- gravidanza;
- non disponibile per il follow-up,
- presenza di patologie internistiche che controindichino il trattamento radioterapico esterno (patologie del sistema connettivo),
- comorbidità che nell'opinione del medico referente possano costituire un rischio per la partecipazione allo studio,
- precedente radioterapia nella stessa sede.

Assegnazione al trattamento sperimentale:

I pazienti saranno randomizzati in uno dei due bracci (sperimentale o di controllo) con uguale probabilità (rapporto 1:1).

Si tratta quindi di uno studio di non inferiorità la cui ipotesi è la non inferiorità in termini di risposta dei sintomi del trattamento sperimentale rispetto al trattamento standard. La randomizzazione

avverrà presso il Centro Coordinatore. I dati utili alla randomizzazione verranno inviati dai Centri Partecipanti al Centro Coordinatore via posta elettronica. I pazienti saranno randomizzati dopo la verifica dei criteri di inclusione. La randomizzazione avverrà secondo una lista random generata dal computer.

Terapie concomitanti

Non sono presenti restrizioni all'utilizzo di farmaci concomitanti al trattamento radiante. Tuttavia non è previsto l'uso di chemioterapia concomitante.

Interruzione del trattamento

Ogni paziente ha piena facoltà di interrompere la sua partecipazione allo studio in qualsiasi momento; inoltre, qualora si ritenga che sia di beneficio alla sua salute, la partecipazione del paziente allo studio potrà essere interrotta.

3.3 Aderenza al trattamento

Schema delle visite e delle valutazioni

Visita di selezione (V-0)

Prima di iniziare ogni procedura specifica dello studio, il ricercatore dovrà ottenere dal paziente il consenso informato firmato. Le valutazioni di selezione comprendono :

- data di nascita, età, sesso, performance status,
- istologia e stadio del tumore primitivo,
- sintomi causati dalla neoplasia addominale.

Visite successive (V-1, V-2, V-3)

Successivamente le visite in corso di trattamento si svolgeranno secondo la seguente modalità:

Gruppo A (trattamento sperimentale):	V-1 il primo giorno di trattamento
	V-2 il secondo giorno di trattamento
Gruppo B (trattamento gold standard):	V-1 il primo giorno di trattamento
	V-2 a metà trattamento

V-3 visita di fine trattamento

Per entrambi i gruppi seguiranno visite di follow up come da CRF mediante visita, contatto telefonico o mail.

3.4 INTERVENTO TERAPEUTICO

3.4.1 Intervento sperimentale

I pazienti saranno trattati con EBRT 3D conformazionale con tecnica a campi multipli che sarà somministrata con acceleratore lineare con fasci di fotoni di energia ≥ 6 MV. Sarà utilizzato per la pianificazione un apparecchio TC-simulatore. I pazienti riceveranno 18Gy (4,5Gy per frazione) con sedute bi-quotidiane per due giorni consecutivi. Le considerazioni sulle complicanze tardive attese sono state eseguite in base al modello lineare-quadratico (rapporto α/β : 3); l'equivalente di 18 Gy in 4,5Gy a frazione (EQD2) rispetto al frazionamento convenzionale (2Gy/frazione) è di 27 Gy (Joiner MC, 2002). I pazienti saranno irradiati in due giorni consecutivi, con frazionamento bi-quotidiano, con un intervallo tra le due frazioni giornaliere di almeno 6-8 ore. Il CTV sarà definito come GTV + 2 cm in direzione radiale e cranio-caudale. Il PTV sarà definito come il CTV + 1 cm di margine in tutte le direzioni. Il trattamento sarà eseguito con tecnica a campi multipli (3D-conformazionale). Il riferimento della dose sarà eseguito secondo il report ICRU 50.

3.4.2 Intervento standard

I pazienti saranno trattati con EBRT 3D conformazionale che sarà somministrata con acceleratore lineare con fasci di fotoni di energia ≥ 6 MV. Sarà utilizzato per la pianificazione un apparecchio TC-simulatore. I pazienti riceveranno 30 Gy (3 Gy per frazione) per cinque giorni consecutivi in due settimane. Le considerazioni sulle complicanze tardive attese sono state eseguite basandosi sul modello lineare-quadratico (rapporto α/β : 3) (Joiner MC, 2002). In base a questa valutazione la dose di 30 Gy in 10 frazioni corrisponde ad una dose di 36,5 Gy per gli effetti tardivi. Il CTV sarà definito come GTV + 2 cm in direzione radiale e in direzione cranio-caudale. Il PTV sarà definito come il CTV + 1 cm di margine in tutte le direzioni. Il trattamento sarà eseguito con tecnica a campi multipli (3D-conformazionale). Il riferimento della dose sarà eseguito secondo il report ICRU 50.

3.5 VALUTAZIONE DEI RISULTATI

L'obiettivo primario dello studio è di confrontare l'efficacia in termini di risposta sul sintomo prodotta da un trattamento basato sull'erogazione di 4 frazioni in due giorni consecutivi rispetto al "gold standard". Gli obiettivi secondari dello studio sono: valutare la tossicità acuta e tardiva correlata al trattamento, la sopravvivenza libera dai sintomi e l'evoluzione del sintomo nel tempo.

3.6 VALUTAZIONI DI SICUREZZA

Lo studio è a carattere interventistico non farmacologico. I pazienti saranno trattati secondo quanto previsto dalla pratica clinica in accordo al giudizio del Medico ed alle informazioni riportate nella Scheda Tecnica di ogni singolo Prodotto delle terapie concomitanti eventualmente somministrate secondo pratica clinica. La valutazione della sicurezza consisterà nel monitoraggio e nella registrazione delle Reazione Avverse (ADR) e delle Reazione Avverse Serie. La valutazione della sicurezza del trattamento consisterà nel monitoraggio e nella registrazione degli eventi avversi, degli eventi avversi seri, degli esami di laboratorio e nella misurazione dei segni vitali.

Eventi avversi

Le informazioni relative a tutti gli eventi avversi, sia quelli riferiti spontaneamente dal soggetto, sia quelli riscontrati dallo Sperimentatore a seguito di domande specifiche, che quelli evidenziati dall'esame fisico del paziente, da indagini di laboratorio od altro, saranno raccolti, registrati sulla CRF e seguiti come appropriato. Si definisce evento avverso ogni segno, sintomo o condizione clinica indesiderati che si verifichino dopo l'inizio del trattamento somministrato, anche se non c'è relazione di causalità tra l'evento ed il trattamento. Il trattamento somministrato include il trattamento oggetto di valutazione ed il trattamento di confronto.

Le condizioni cliniche/malattie presenti già prima dell'inizio del trattamento somministrato sono considerate eventi avversi solo se peggiorano dopo l'inizio del trattamento somministrato. Occorre definire la raccolta sulla CRF degli eventi avversi e degli eventi avversi seri che si verificano prima dell'inizio del trattamento somministrato, ma dopo che il paziente ha firmato il consenso informato. Eventuali anomalie evidenziate dagli esami di laboratorio o da test costituiscono eventi avversi solo se causano segni o sintomi, se sono considerate rilevanti da un punto di vista clinico o se richiedono una terapia, e sono registrate nella CRF di seguito ai segni, sintomi od alla diagnosi associate.

Per quanto possibile, ogni evento avverso sarà descritto in termini di livello di severità (lieve, moderato, grave) (livelli 1 - 4).

Eventi Avversi Seri

Le informazioni relative a tutti gli eventi avversi seri saranno raccolte e registrate nel modulo di segnalazione degli Eventi Avversi Seri. Per garantire la sicurezza del paziente tutti gli eventi avversi seri devono essere segnalati (gli eventuali eventi avversi andranno comunicati entro 24 ore tramite mail al centro coordinatore) entro 24 ore da quando lo Sperimentatore ne viene a conoscenza.

Sono definiti Eventi Avversi Seri quegli eventi avversi che:

- risultano fatali;
- pongono il paziente in pericolo di vita;
- richiedono il ricovero del paziente o ne prolungano la degenza;
- comportano un'invalidità/incapacità significativa e persistente anche se non necessariamente permanente;
- causano un'anomalia congenita/difetto nel nascituro di pazienti in trattamento;
- sono significative dal punto di vista medico nel senso che possono danneggiare il paziente e richiedono un intervento medico o chirurgico per prevenire le situazioni sopra elencate.

Non sono considerati eventi avversi seri eventuali ospedalizzazioni per:

- trattamenti di routine o monitoraggio della condizione clinica oggetto di osservazione, non associati ad un peggioramento della condizione clinica stessa;
- trattamenti di elezione o programmati in precedenza per condizioni cliniche preesistenti che non sono correlate alla patologia oggetto di osservazione e che non hanno subito un peggioramento;
- cure generali (in ospedale od altri istituti) non associate ad alcun peggioramento delle condizioni cliniche generali;
- trattamenti di emergenza a livello ambulatoriale per eventi che non soddisfano la definizione di eventi avversi seri e che non comportano l'ingresso in ospedale.

Deve essere riportato anche ogni evento avverso serio che si verifichi dopo che il paziente ha fornito il consenso informato e fino a 24 mesi dopo l'ultima somministrazione del trattamento in studio.

Lo Sperimentatore deve compilare il modulo di segnalazione degli eventi avversi seri, valutare la relazione di causalità con il trattamento in studio ed inviare il modulo completato e firmato via mail o via fax (entro 24 ore al numero di fax 051 6364336 del centro coordinatore dello studio).

Qualsiasi episodio ricorrente, complicazione o progressione di un evento già segnalato deve essere comunicato come follow-up di quell'evento.

Le informazioni di follow-up devono essere comunicate con una nuova scheda, specificando che si tratta di follow-up di un evento già segnalato ed indicando la data della avvenuta notifica iniziale.

Persone di riferimento

I numeri di telefono e fax delle persone di riferimento per la segnalazione degli Eventi Avversi Seri e delle Gravidanze sono riportati nell'Investigator Folder.

4. Gestione dei dati ed analisi statistica

4.1 Gestione dei dati

Il personale designato dallo Sperimentatore dovrà riportare le informazioni richieste dal protocollo sulla Scheda Raccolta Dati (CRF).

4.2 Metodi statistici

L'analisi statistica sarà effettuata con SYSTAT, versione 11.0 (SPSS, Chicago, IL). Le variabili categoriali saranno confrontate il test chi-quadrato. La sopravvivenza libera da progressione dei sintomi (SPFS) sarà definita come la percentuale di tempo trascorso in uno stato migliore o stabile. Sopravvivenza globale (OS) e SPFS saranno calcolate con il metodo Kaplan-Meier (Kaplan EL. & Meier P 1958).

L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia e il tasso di risposta delle due diverse schedule di EBRT palliativa valutate nello studio. I dati raccolti saranno raggruppati e riassunti rispetto alle variabili demografiche, alle caratteristiche basali ed alle valutazioni di efficacia e sicurezza. Le analisi esplorative saranno effettuate utilizzando statistiche descrittive. I dati saranno presentati sia per la popolazione intent-to-treat (ossia tutti i pazienti che sono stati sottoposti al trattamento in studio) che per la popolazione per-protocol (ossia tutti i pazienti che hanno completato lo studio senza violazioni maggiori del protocollo).

Le valutazioni di sicurezza saranno basate principalmente sulla frequenza degli eventi avversi, includendo tutti gli eventi avversi seri. Gli eventi avversi verranno riassunti presentando per ogni gruppo di trattamento il numero e la percentuale di pazienti che hanno avuto un qualsiasi evento avverso, un evento avverso in uno specifico apparato dell'organismo ed uno specifico evento avverso. Ogni altra informazione raccolta (i.e. la gravità o la relazione con il trattamento di studio) verrà codificata come appropriato.

Verranno inoltre prodotte liste analitiche che riportano informazioni dettagliate relativamente a:

1. pazienti che hanno interrotto lo studio e relativi motivi;
2. pazienti che hanno interrotto lo studio per eventi avversi;
3. pazienti che hanno avuto eventi avversi seri;
4. pazienti con valori di esami di laboratorio fuori dai range predefiniti;

I dati di tutti i centri partecipanti a questo studio verranno accorpati in modo che un numero adeguato di pazienti sia disponibile per l'analisi.

▪ **Caratteristiche della casistica, trattamenti e malattie concomitanti**

I dati relativi alle caratteristiche demografiche e basali ed alle osservazioni e misure di efficacia e sicurezza verranno opportunamente riassunti. Le caratteristiche di somministrazione della EBRT palliativa in studio e degli altri trattamenti concomitanti verranno riassunte, analogamente alle principali malattie concomitanti registrate all'ammissione in studio. Saranno inoltre listati i pazienti che hanno interrotto lo studio e descritti analiticamente i relativi motivi.

▪ **Valutazione dei risultati**

Lo scopo di questo studio è quello di comparare l'efficacia di un regime di radioterapia accelerata ipofrazionata, con un frazionamento biquotidiano in due giorni consecutivi, la risposta al sintomo e la sopravvivenza libera dai sintomi rispetto al "gold standard" nel trattamento palliativo delle neoplasie addominali.

I pazienti saranno classificati in base a performance status ECOG (allegato I)

- La tossicità acuta e tardiva sarà valutata secondo la scala RTOG-EORTC, <http://www.rtog.org/>(allegato V);
- Sintomi e qualità di vita saranno valutata in base al punteggio EORTC QLQ-C15-PAL (Version 1) (allegato II);

▪ **Dimensione del campione ¹**

Proponiamo un trial di non inferiorità, randomizzato e controllato. Lo studio si configurerà come interventistico senza medicinale, multicentrico, spontaneo. La randomizzazione avverrà in aperto con rapporto 1:1.

Sulla base della letteratura, ci attendiamo che il 65% dei pazienti trattati con trattamento standard (braccio di controllo) mostrerà una risposta sul sintomo (They J, 2014, Kim MM1 A, 2008). La percentuale di risposte ipotizzata per il trattamento sperimentale è pari al 78% (120% del valore atteso con il trattamento standard). La soglia di non inferiorità per lo studio è fissata al 52% di risposte sul sintomo (80% del valore atteso con trattamento standard). Sulla base di questi assunti, sarebbe necessario reclutare 74 pazienti per studiare l'effetto ipotizzato con una potenza dell'80% (errore beta = 0.2) ed un errore alfa ad una coda di 0,05. Ipotizzando un attrition rate pari al 10% (tasso ipotizzato sulla base dell'esperienza del centro), la popolazione finale da reclutare è fissata a 82 pazienti (Blackwelder, 1982).

¹Nota al paragrafo "Dimensione del campione"

Il calcolo di potenza è stato eseguito utilizzando la formula (Blackwelder, 1982):

$$n = f(\alpha, \beta) \times [\pi_s \times (100 - \pi_s) + \pi_e \times (100 - \pi_e)] / (\pi_s - \pi_e - d)^2$$

dove π_s e π_e sono la vera percentuale di successi nel trattamento standard ed in quello sperimentale e

$$f(\alpha, \beta) = [\Phi^{-1}(\alpha) + \Phi^{-1}(\beta)]^2$$

(Φ^{-1} è la funzione di distribuzione cumulativa di una normale standardizzata).

5. Procedure amministrative

Norme di Buona Pratica Clinica

Questo studio verrà condotto in accordo ai principi della Good Clinical Practice [ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996 Directive 91/507/EEC; D.M. 15.7.1997], alla dichiarazione di Helsinki ed alle normative nazionali in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche. Lo sperimentatore, firmando il protocollo, acconsente ad aderire alle procedure ed alle istruzioni in esso contenute ed a svolgere lo studio secondo GCP, la Dichiarazione di Helsinki e le normative nazionali che disciplinano le sperimentazioni cliniche.

Emendamenti al protocollo o ogni altra modifica alla conduzione dello studio

Qualunque modifica al protocollo sarà apportata sotto forma di emendamento. Non sono permesse modifiche al protocollo durante il periodo di studio. Ogni modifica imprevista nella conduzione dello studio sarà registrata nel "Clinical Study Report".

Comitato etico e consenso informato

Il protocollo di studio, ogni emendamento del protocollo, il consenso informato ed ogni altra informazione per i pazienti dovranno essere approvati dal Comitato Etico.

Per quanto concerne gli emendamenti, lo Sperimentatore può subito applicarli previa comunicazione scritta al Comitato Etico, senza aspettare l'approvazione del Comitato Etico, qualora sia in gioco la sicurezza dei pazienti partecipanti allo studio. Inoltre, se lo Sperimentatore ritiene che per ragioni di sicurezza dei pazienti sia necessario apportare immediatamente una modifica al protocollo, deve metterne a conoscenza il Comitato Etico del centro entro 10 giorni lavorativi.

Per partecipare allo studio ogni paziente dovrà fornire il consenso informato scritto (vedi anche paragrafo 3.2 - Popolazione dello studio).

Archivio della documentazione

Lo Sperimentatore è responsabile dell'archiviazione e conservazione dei documenti essenziali dello studio, prima, durante la conduzione e dopo il completamento o l'interruzione dello studio stesso, in accordo a quanto/e per il tempo previsto dalla normativa vigente e dalle GCP.

I dati raccolti sulla CRF saranno in forma rigorosamente anonima ed il soggetto verrà unicamente identificato con un numero e con le iniziali.

Lo Sperimentatore dovrà conservare i dati originali del paziente (ad es. informazioni demografiche e mediche, dati di laboratorio, elettrocardiogrammi etc.) ed una copia del consenso informato scritto firmato. Per alcuni dati può essere stabilito, prima che lo studio inizi, che vengano scritti direttamente sulla CRF, che quindi in questo caso fungerà da dato originale.

Ispezioni/Verifiche

Potranno essere condotte delle verifiche per assicurarsi che lo studio venga condotto in accordo al protocollo ed alle disposizioni normative applicabili (durante il suo svolgimento oppure dopo che lo studio si è completato). Se un'Autorità Regulatoria richiede un'ispezione, lo Sperimentatore dovrà subito informare il Comitato Etico.

Pubblicazione dei risultati

I risultati dello studio verranno resi noti entro 12 mesi dalla conclusione della sperimentazione.

Riservatezza e Confidenzialità

I documenti dello studio dovranno essere conservati in luogo sicuro per assicurare il mantenimento della confidenzialità e riservatezza e non potranno essere divulgati ad altri senza autorizzazione scritta da parte del Promotore tranne che nella misura necessaria per ottenere il consenso del paziente alla partecipazione allo studio.

Interruzione dello studio

Il Promotore si riserva la facoltà di interrompere lo studio nel rispetto del benessere dei pazienti.

Persone di riferimento

I numeri di telefono e fax delle persone di riferimento per la conduzione dello studio sono riportati nell'Investigator Folder fornito al centro.

BIBLIOGRAFIA

1. Caravatta L, Padula GDA, Macchia G, Ferrandina G, Bonomo P, Deodato F, Massaccesi M, Mignogna S, Tambaro R, Rossi M, Flocco M, Scapati A, Scambia G, Pacelli F, Valentini V, Cellini N, Morganti AG. SHortcourseAcceleratedRadiatiONtherapy (SHARON) in palliative treatment of advancedpelvicmalignancies: a phase I study. *Int J RadiatOncolBiolPhys*, 2012; 83:e627-631.
2. Caravatta L, Deodato F, Ferro M, Macchia G, Massaccesi M, Cilla S, PadulaGD, Mignogna S, Tambaro R, Carrozza F, Flocco M, Cantore G, Scapati A, Buwenge M, Sticca G, Valentini V, Cellini N, Morganti AG. A phase I study of short-courseacceleratedwhole brain radiationtherapy for multiple brain metastases. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2012;84:e463-468.
3. Finnegan TS, Bhatt NH, Shaughnessy JN, Perez C, Redman R, Silverman C, Bumpous J, Potts K, Dunlap NE. Cyclical hypofractionation radiotherapy technique for palliative treatment of locally advanced head and neck cancer: institutional experience and review of palliative regimens. *J Community Support Oncol* 2016; 14:29-36.
4. Corry J, Peters LJ, Costa ID, Milner AD, Fawns H, Rischin D, Porceddu S. The 'QUAD SHOT'—a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2005; 77:137-42.
5. Caravatta L, Padula GDA, Macchia G, Ferrandina G, Bonomo P, Deodato F, Massaccesi M, Mignogna S, Tambaro R, Rossi M, Flocco M, Scapati A, Scambia G, Pacelli F, Valentini V, Cellini N, Morganti AG. SHort course Accelerated RadiatiON Therapy (SHARON) in palliative treatment of advanced pelvic malignancies: a phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:629-631.
6. Blackwelder WC, "Proving the null hypothesis" in clinical trials. *Control Clin Trials*, 1982; Dec; 3(4):345-53.
7. Joiner MC, Bentzen SM. Time-dose relationships: the linear-quadratic approach. In *Basic Clinical Radiobiology*. Steel GG Ed, 3rd edition, Arnold Publ., London, 2002, p 120.
8. Perez CA, Brady L. *Principles and practice of radiation oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.

9. Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J RadiatOncolBiol Phys* 2001;50:765-775.
10. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J ClinOncol* 1984; 2:187-193.
11. Spanos WJ Jr, Clery M, Perez CA, et al. Late effect of multiple daily fraction palliation schedule for advanced pelvic malignancies (RTOG 8502). *Int J RadiatOncolBiol Phys* 1994; 29:961-967.
12. Therasse P et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J. Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
13. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J ClinOncol* 2007; 25: 1423-1436.
14. Chow E, Wu J, Hoskin P, et al. International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *RadiotherOncol* 2002; 64: 275-280.
15. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J RadiatOncolBiol Phys* 2011; 79: 965-976.
16. Meeuse JJ, Van der Linden YM, Van Tienhoven G, et al. Efficacy of radiotherapy for painful bone metastases during the last 12 weeks of life: results from the Dutch Bone Metastasis Study. *Cancer* 2010; 116: 2716-2725.
17. Hird A, Chow E, Zhang L, et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from the Canadian cancer centers. *Int J RadiatOncolBiol Phys* 2009; 75: 193-197.
18. Chow E, Hoskin P, Mitera G, et al. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J RadiatOncolBiol Phys* 2012; 82: 1730-1737.
19. Lutz S, Chow E, Hoskin P. *Radiation Oncology in Palliative Cancer Care*, Wiley-Blackwell, 2013.
20. Caravatta L., Macchia G., Deodato F., Digesù C., Picardi V., Montoro C., Mignogna S., Travaglini C., Rossi M., Volpacchio G., Vaccarella MP., Buwenge M., Valentini V., Cellini N., Morganti AG. Radioterapia palliativa short course: risultati preliminari degli studi sharon (SHortcourseAcceleratedRadiatiONtherapy). *Tumori*, vol 8, N° 1 2009. *AttiCongresso AIRO 2009*, Bologna.

21. Chow E. et al. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2012.
22. Wu JS et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Mar 1;55(3):594-605.
23. Sze WM et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy-a systematic review of the randomised trials, *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004721.
24. Caraceni A. et al. Use of opioid analgesic in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012 Feb; 13(2):e58-68. Review.
25. Chen AM, Vaughan A, Narayan S, Vijayakumar S. Palliative radiotherapy for head and neck cancer: toward an optimal fractionation scheme. *Head Neck* 2008; 30:1568-91.
26. Monnier L, Toboul E, Durdux C, Lang P, St Guily JL, Huguet F. Hypofractionated palliative radiotherapy for advanced head and neck cancer: the IHF2SQ regimen. *Head Neck* 2013; 35:1683-8.
27. Ghoshal S, Chakraborty S, Moudgil N, Kaur M, Patel F D. QuadShot: A Short but Effective Schedule for Palliative Radiation for Head and Neck Carcinoma. *Indian J Palliat Care* 2009; 15:137-140.
28. Paul M. Cheon, Erin Wong, Nemica Thavarajah, Kristopher Dennis, Stephen Lutz, Liang Zeng, Edward Chow. A definition of „uncomplicated bone metastases“ based on previous bone metastases radiation trials comparing single-fraction and multi-fraction radiation therapy. *Journal of Bone Oncology* 2015; 4:13-17.

**SHARON-THORAX: Short course radiation therapy in palliative treatment of thorax cancer:
a randomized study**

**SHARON-TORACE: Radioterapia ipofrazionata accelerata nel trattamento palliativo delle
neoplasie toraciche primitive o secondarie: studio randomizzato**

STUDIO INTERVENTISTICO SENZA MEDICINALE, RANDOMIZZATO 1:1 IN APERTO,
MULTICENTRICO, DI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIE TORACICHE PRIMITIVE O
SECONDARIE: TRATTAMENTO RADIANTE IPOFRAZIONATO ACCELERATO

Codice dello studio RT-15-03

1. INTRODUZIONE

Le neoplasie toraciche primitive o secondarie rappresentano un problema clinico di difficile gestione. La QoL di questi pazienti è peggiorata da sintomi come il dolore, il sanguinamento, la sintomatologia ostruttiva, le neuropatie. La radioterapia palliativa diventa in questi casi un'importante ed efficace opzione terapeutica (Chiang Y, 2012, Fairchild A. 2008).

In effetti, la radioterapia palliativa è un trattamento efficace per migliorare i sintomi e di conseguenza migliorare la QoL di questi pazienti. Idealmente questo trattamento dovrebbe essere il più breve possibile per ridurre il disagio di questi malati. Infatti, la loro condizione clinica è spesso molto scadente.

Ad esempio, la durata del trattamento di due giorni, invece dei tradizionali trattamenti di due settimane (ad esempio 30 Gy in 10 frazioni), potrebbe ridurre problemi economici e logistici sia per i pazienti che per il sistema sanitario. Trattamenti molto brevi potrebbero anche promuovere l'integrazione con la chemioterapia evitando l'interruzione del trattamento sistemico. Infine per i pazienti già ricoverati in Hospice o in lista d'attesa, questa tipologia di trattamento breve eviterebbe sia una lunga interruzione di questo tipo di assistenza, sia il ritardo dell'ammissione del paziente in Hospice.

Per erogare una dose clinicamente efficace in un breve periodo di tempo è necessario utilizzare regimi ipofrazionati. Tuttavia l'uso dell'ipofrazionamento potrebbe favorire l'insorgenza di effetti collaterali tardivi. Si deve riconoscere però, che il rischio della comparsa di effetti collaterali tardivi in pazienti trattati con finalità palliativa è limitato dalla relativamente breve aspettativa di vita. Tuttavia, questo rischio deve sempre essere tenuto in considerazione data la presenza seppur limitata, di una percentuale di pazienti lungo sopravvissuti. L'uso di un frazionamento bi-quotidiano riduce questo rischio. Infatti, un trattamento della durata di due giorni, con un frazionamento bi-quotidiano, è già stato utilizzato nel trattamento di neoplasie avanzate della pelvi e della testa-collo (Caravatta L. et al 2012, , Corry J. et al 2005, Chen AM et al 2008, Finnegan TS et al 2016).

Tuttavia, la somministrazione di dosi relativamente elevate in breve tempo rappresenta anche un trattamento accelerato. Il rischio principale della radioterapia accelerata è un aumento della tossicità acuta. Gli effetti collaterali acuti possono influenzare la QoL dei pazienti e quindi annullare l'obiettivo principale della radioterapia palliativa. Pertanto, per ottimizzare questo tipo di trattamento, è necessario valutare la dose massima somministrabile senza causare grave tossicità acuta.

Per queste ragioni è stato precedentemente pianificato uno studio per definire la dose massima tollerata (MTD) di un trattamento ipofrazionato accelerato per le neoplasie toraciche. La tollerabilità di questo trattamento è stata dimostrata per una dose massima di 20 Gy. Inoltre, i risultati di quest'esperienza hanno dimostrato una buona efficacia di questo regime nel controllo dei sintomi (Caravatta L 2009).

La EBRT erogata in 10 frazioni (30 Gy/10fr) è considerata lo standard di trattamento per le neoplasie toraciche. La possibilità di ridurre la durata del trattamento da 2 settimane a 2 giorni, senza diminuire l'efficacia del trattamento, non è stata mai indagata in trials prospettici. Per questo motivo è stato disegnato uno studio volto a confrontare questo schema di trattamento abbreviato con uno schema di radioterapia palliativa più tradizionale (30 Gy in 10 frazioni).

2.OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo primario dello studio:

- Confrontare l'efficacia in termini di risposta sul sintomo di un trattamento basato sull'erogazione di 4 frazioni in due giorni consecutivi rispetto al "gold standard" .

Obiettivi secondari dello studio:

4. valutare la tossicità acuta e tardiva causata dal trattamento;
5. valutare la sopravvivenza libera dai sintomi.

6. PIANO DELLO STUDIO

3.2 Disegno dello studio

Lo studio è un trial di non inferiorità, randomizzato e controllato. Lo studio si configurerà come interventistico senza medicinale, multicentrico, spontaneo. La randomizzazione avverrà in aperto con rapporto 1:1. Lo studio prevede l'arruolamento di un totale di 72 pazienti suddivisi in due gruppi di 36 pazienti per ognuno dei due bracci di studio (braccio A: 20 Gy in 2 giorni; braccio B (gold standard): 30 Gy in 2 settimane).

Procedura di randomizzazione

Previo ottenimento del consenso informato saranno arruolati tutti i pazienti con diagnosi di neoplasia toracica, non suscettibili di trattamento radicale.

Per ogni paziente saranno considerate le seguenti variabili:

- sesso, età, performance status, istologia, sede e stadio del tumore primitivo,
- eventuali trattamenti precedenti (chemioterapia, chirurgia, etc.),
- sintomi pre-trattamento.

La randomizzazione avverrà presso il Centro Coordinatore. I dati utili alla randomizzazione verranno inviati dai Centri Partecipanti al Centro Coordinatore via posta elettronica. I pazienti saranno randomizzati dopo la verifica dei criteri di inclusione. La randomizzazione avverrà secondo una lista random generata dal computer.

3.2 Popolazione dello studio

Saranno presi in considerazione tutti i pazienti ambulatoriali, con neoplasie toraciche non più suscettibili di intervento con finalità radicale. La qualità della vita di questi pazienti può essere pesantemente peggiorata da sintomi come il dolore, il sanguinamento, la sintomatologia ostruttiva, le neuropatie. Riuscire a controllare i sintomi nel più breve tempo possibile e con il minor disagio per il paziente, costituisce l'end point principale di questo studio.

Criteri di inclusione

- Pazienti con diagnosi neoplasia toracica
- paziente non più suscettibile di intervento con finalità radicale, per malattia plurimetastatica o scadute condizioni cliniche generali
- Pazienti di età ≥ 18 anni
- ECOG 0-3
- Se lesioni dolenti, NRS ≥ 2 nella sede del trattamento e nessuna modifica della terapia antalgica nell'ultima settimana
- Lesioni sintomatiche
- Ottenimento del consenso informato.

Criteri di esclusione

- Gravidanza o allattamento;

- Non disponibile per il follow-up.
- presenza di patologie internistiche che controindichino il trattamento radioterapico esterno (patologie del sistema connettivo);
- comorbidità che nell'opinione del medico referente possano costituire un rischio per la partecipazione allo studio;
- Precedente radioterapia nella stessa sede.

Assegnazione al trattamento sperimentale:

I pazienti saranno randomizzati ad uno dei due bracci (sperimentale o di controllo) con uguale probabilità (rapporto 1:1).

Si tratta quindi di uno studio di non inferiorità la cui ipotesi è la non inferiorità in termini di risposta dei sintomi del trattamento sperimentale rispetto al trattamento standard. La randomizzazione avverrà presso il Centro Coordinatore. I dati utili alla randomizzazione verranno inviati dai Centri Partecipanti al Centro Coordinatore via posta elettronica. I pazienti saranno randomizzati dopo la verifica dei criteri di inclusione. La randomizzazione avverrà secondo una lista random generata dal computer.

Terapie concomitanti

Non sono presenti restrizioni all'utilizzo di farmaci concomitanti al trattamento radiante. Tuttavia non è previsto l'uso di chemioterapia concomitante.

Interruzione del trattamento

Ogni paziente ha piena facoltà di interrompere la sua partecipazione allo studio in qualsiasi momento; inoltre, qualora si ritenga che sia di beneficio alla sua salute, la partecipazione del paziente allo studio potrà essere interrotta.

3.3 Aderenza al trattamento

Schema delle visite e delle valutazioni

Visita di selezione (V-0)

Prima di iniziare ogni procedura specifica dello studio, il ricercatore dovrà ottenere dal paziente il consenso informato firmato. Le valutazioni di selezione comprendono :

- data di nascita, età, sesso, performance status,
- istologia e stadio del tumore primitivo,
- sintomi causati dalla neoplasia toracica.

Visite successive (V-1, V-2, V-3)

Successivamente le visite in corso di trattamento si svolgeranno secondo la seguente modalità:

Gruppo A (trattamento sperimentale):	V-1 il primo giorno di trattamento
	V-2 il secondo giorno di trattamento
Gruppo B (trattamento gold standard):	V-1 il primo giorno di trattamento
	V-2 a metà trattamento
	V-3 visita di fine trattamento

Per entrambi i gruppi seguiranno visite di follow up come da CRF mediante visita, contatto telefonico o mail.

3.4 INTERVENTO TERAPEUTICO

3.4.1 Intervento sperimentale

I pazienti saranno trattati con EBRT 3D conformazionale con tecnica a campi multipli che sarà somministrata con acceleratore lineare con fasci di fotoni di energia ≥ 6 MV. Sarà utilizzato per la pianificazione un apparecchio TC-simulatore. I pazienti riceveranno 20Gy (5Gy per frazione) con sedute bi-quotidiane per due giorni consecutivi. Le considerazioni sulle complicanze tardive attese sono state eseguite in base al modello lineare-quadratico (rapporto α/β : 3); l'equivalente di 20 Gy in 5Gy a frazione (EQD2) rispetto al frazionamento convenzionale (2Gy/frazione) è di 32Gy (Joiner MC, 2002). I pazienti saranno irradiati in due giorni consecutivi, con frazionamento bi-quotidiano, con un intervallo tra le due frazioni giornaliere di almeno 6-8 ore. Il CTV sarà definito come GTV + 2 cm in direzione radiale e cranio-caudale. Il PTV sarà definito come il CTV + 1 cm di margine in tutte le direzioni. Il trattamento sarà eseguito con tecnica a campi multipli (3D-conformazionale). Il riferimento della dose sarà eseguito secondo il report ICRU 50.

3.4.2 Intervento standard

I pazienti saranno trattati con EBRT 3D conformazionale che sarà somministrata con acceleratore lineare con fasci di fotoni di energia $\geq 6\text{MV}$. Sarà utilizzato per la pianificazione un apparecchio TC-simulatore. I pazienti riceveranno 30Gy (3Gy per frazione) per cinque giorni consecutivi in due settimane. Le considerazioni sulle complicanze tardive attese sono state eseguite basandosi sul modello lineare-quadratico (rapporto α/β : 3) (Joiner MC, 2002). In base a questa valutazione la dose di 30 Gy in 10 frazioni corrisponde ad una dose di 36,5 Gy per gli effetti tardivi. Il CTV sarà definito come GTV + 2 cm in direzione radiale e in direzione cranio-caudale. Il PTV sarà definito come il CTV + 1 cm di margine in tutte le direzioni. Il trattamento sarà eseguito con tecnica a campi multipli (3D-conformazionale). Il riferimento della dose sarà eseguito secondo il report ICRU 50.

3.6 VALUTAZIONE DEI RISULTATI

L'obiettivo primario dello studio è di confrontare l'efficacia in termini di risposta sul sintomo prodotta da un trattamento basato sull'erogazione di 4 frazioni in due giorni consecutivi rispetto al "gold standard". Gli obiettivi secondari dello studio sono: valutare la tossicità acuta e tardiva correlata al trattamento, la sopravvivenza libera dai sintomi e l'evoluzione del sintomo nel tempo.

3.6 VALUTAZIONI DI SICUREZZA

Lo studio è a carattere interventistico non farmacologico. I pazienti saranno trattati secondo quanto previsto dalla pratica clinica in accordo al giudizio del Medico ed alle informazioni riportate nella Scheda Tecnica di ogni singolo Prodotto delle terapie concomitanti eventualmente somministrate secondo pratica clinica. La valutazione della sicurezza consisterà nel monitoraggio e nella registrazione delle Reazione Avverse (ADR) e delle Reazione Avverse Serie. La valutazione della sicurezza del trattamento consisterà nel monitoraggio e nella registrazione degli eventi avversi, degli eventi avversi seri, degli esami di laboratorio e nella misurazione dei segni vitali.

Eventi avversi

Le informazioni relative a tutti gli eventi avversi, sia quelli riferiti spontaneamente dal soggetto, sia quelli riscontrati dallo Sperimentatore a seguito di domande specifiche, che quelli evidenziati dall'esame fisico del paziente, da indagini di laboratorio od altro, saranno raccolti, registrati sulla CRF e seguiti come appropriato. Si definisce evento avverso ogni segno, sintomo o condizione

clinica indesiderati che si verificano dopo l'inizio del trattamento somministrato, anche se non c'è relazione di causalità tra l'evento ed il trattamento. Il trattamento somministrato include il trattamento oggetto di valutazione ed il trattamento di confronto.

Le condizioni cliniche/malattie presenti già prima dell'inizio del trattamento somministrato sono considerate eventi avversi solo se peggiorano dopo l'inizio del trattamento somministrato. Occorre definire la raccolta sulla CRF degli eventi avversi e degli eventi avversi seri che si verificano prima dell'inizio del trattamento somministrato, ma dopo che il paziente ha firmato il consenso informato. Eventuali anomalie evidenziate dagli esami di laboratorio o da test costituiscono eventi avversi solo se causano segni o sintomi, se sono considerate rilevanti da un punto di vista clinico o se richiedono una terapia, e sono registrate nella CRF di seguito ai segni, sintomi od alla diagnosi associate.

Per quanto possibile, ogni evento avverso sarà descritto in termini di livello di severità (lieve, moderato, grave) (livelli 1 - 4).

Eventi Avversi Seri

Le informazioni relative a tutti gli eventi avversi seri saranno raccolte e registrate nel modulo di segnalazione degli Eventi Avversi Seri. Per garantire la sicurezza del paziente tutti gli eventi avversi seri devono essere segnalati (gli eventuali eventi avversi andranno comunicati entro 24 ore tramite mail al centro coordinatore) entro 24 ore da quando lo Sperimentatore ne viene a conoscenza.

Sono definiti Eventi Avversi Seri quegli eventi avversi che:

- risultano fatali;
- pongono il paziente in pericolo di vita;
- richiedono il ricovero del paziente o ne prolungano la degenza;
- comportano un'invalidità/incapacità significativa e persistente anche se non necessariamente permanente;
- causano un'anomalia congenita/difetto nel nascituro di pazienti in trattamento;
- sono significative dal punto di vista medico nel senso che possono danneggiare il paziente e richiedono un intervento medico o chirurgico per prevenire le situazioni sopra elencate.

Non sono considerati eventi avversi seri eventuali ospedalizzazioni per:

- trattamenti di routine o monitoraggio della condizione clinica oggetto di osservazione, non associati ad un peggioramento della condizione clinica stessa;
- trattamenti di elezione o programmati in precedenza per condizioni cliniche preesistenti che non sono correlate alla patologia oggetto di osservazione e che non hanno subito un peggioramento;
- cure generali (in ospedale od altri istituti) non associate ad alcun peggioramento delle condizioni cliniche generali;
- trattamenti di emergenza a livello ambulatoriale per eventi che non soddisfano la definizione di eventi avversi seri e che non comportano l'ingresso in ospedale.

Deve essere riportato anche ogni evento avverso serio che si verifichi dopo che il paziente ha fornito il consenso informato e fino a 24 mesi dopo l'ultima somministrazione del trattamento in studio.

Lo Sperimentatore deve compilare il modulo di segnalazione degli eventi avversi seri, valutare la relazione di causalità con il trattamento in studio ed inviare il modulo completato e firmato via mail o via fax (entro 24 ore al numero di fax 051 6364336 del centro coordinatore dello studio).

Qualsiasi episodio ricorrente, complicazione o progressione di un evento già segnalato deve essere comunicato come follow-up di quell'evento.

Le informazioni di follow-up devono essere comunicate con una nuova scheda, specificando che si tratta di follow-up di un evento già segnalato ed indicando la data della avvenuta notifica iniziale.

Persone di riferimento

I numeri di telefono e fax delle persone di riferimento per la segnalazione degli Eventi Avversi Seri e delle Gravidanze sono riportati nell'Investigator Folder.

4. Gestione dei dati ed analisi statistica

4.1 Gestione dei dati

Il personale designato dallo Sperimentatore dovrà riportare le informazioni richieste dal protocollo sulla Scheda Raccolta Dati (CRF).

4.2 Metodi statistici

L'analisi statistica sarà effettuata con SYSTAT, versione 11.0 (SPSS, Chicago, IL). Le variabili categoriali saranno confrontate il test chi-quadrato. La sopravvivenza libera da progressione dei sintomi (SPFS) sarà definita come la percentuale di tempo trascorso in uno stato migliore o stabile. Sopravvivenza globale (OS) e SPFS saranno calcolate con il metodo Kaplan-Meier (Kaplan EL. & Meier P 1958).

L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia e il tasso di risposta delle due diverse schedule di EBRT palliativa valutate nello studio. I dati raccolti saranno raggruppati e riassunti rispetto alle variabili demografiche, alle caratteristiche basali ed alle valutazioni di efficacia e sicurezza. Le analisi esplorative saranno effettuate utilizzando statistiche descrittive. I dati saranno presentati sia per la popolazione intent-to-treat (ossia tutti i pazienti che sono stati sottoposti al trattamento in studio) che per la popolazione per-protocol (ossia tutti i pazienti che hanno completato lo studio senza violazioni maggiori del protocollo).

Le valutazioni di sicurezza saranno basate principalmente sulla frequenza degli eventi avversi, includendo tutti gli eventi avversi seri. Gli eventi avversi verranno riassunti presentando per ogni gruppo di trattamento il numero e la percentuale di pazienti che hanno avuto un qualsiasi evento avverso, un evento avverso in uno specifico apparato dell'organismo ed uno specifico evento avverso. Ogni altra informazione raccolta (i.e. la gravità o la relazione con il trattamento di studio) verrà codificata come appropriato.

Verranno inoltre prodotte liste analitiche che riportano informazioni dettagliate relativamente a:

5. pazienti che hanno interrotto lo studio e relativi motivi;
6. pazienti che hanno interrotto lo studio per eventi avversi;
7. pazienti che hanno avuto eventi avversi seri;
8. pazienti con valori di esami di laboratorio fuori dai range predefiniti;

I dati di tutti i centri partecipanti a questo studio verranno accorpati in modo che un numero adeguato di pazienti sia disponibile per l'analisi.

▪ **Caratteristiche della casistica, trattamenti e malattie concomitanti**

I dati relativi alle caratteristiche demografiche e basali ed alle osservazioni e misure di efficacia e sicurezza verranno opportunamente riassunti. Le caratteristiche di somministrazione della EBRT palliativa in studio e degli altri trattamenti concomitanti verranno riassunte, analogamente alle principali malattie concomitanti registrate all'ammissione in studio. Saranno inoltre listati i pazienti che hanno interrotto lo studio e descritti analiticamente i relativi motivi.

▪ **Valutazione dei risultati**

Lo scopo di questo studio è quello di comparare l'efficacia di un regime di radioterapia accelerata ipofrazionata, con un frazionamento biquotidiano in due giorni consecutivi, la risposta al sintomo e la sopravvivenza libera dai sintomi rispetto al "gold standard" nel trattamento palliativo delle metastasi ossee complicate.

I pazienti saranno classificati in base a performance status ECOG (allegato I)

- La tossicità acuta e tardiva sarà valutata secondo la scala RTOG-EORTC, <http://www.rtog.org/> (allegato V);
- Sintomi e qualità di vita saranno valutata in base al punteggio EORTC QLQ-C15-PAL (Version 1) (allegato II);

▪ **Dimensione del campione¹**

Proponiamo un trial di non inferiorità, randomizzato e controllato. Lo studio si configurerà come interventistico senza medicinale, multicentrico, spontaneo. La randomizzazione avverrà in aperto con rapporto 1:1.

Sulla base della letteratura, ci attendiamo che il 50% dei pazienti trattati con trattamento standard (braccio di controllo) mostrerà una risposta sul sintomo (Chiang Y, 2012, Fairchild A, 2008). La percentuale di risposte ipotizzata per il trattamento sperimentale è pari al 70% (140% del valore atteso con il trattamento standard). La soglia di non inferiorità per lo studio è fissata al 40% di risposte sul sintomo (80% del valore atteso con trattamento standard). Sulla base di questi assunti, sarebbe necessario reclutare 64 pazienti per studiare l'effetto ipotizzato con una potenza dell'80% (errore beta = 0.2) ed un errore alfa ad una coda di 0,05. Ipotizzando un attritionrate pari al 10% (tasso ipotizzato sulla base dell'esperienza del centro), la popolazione finale da reclutare è fissata a 72 pazienti (Blackwelder, 1982).

⁽¹⁾ **Nota al paragrafo “Dimensione del campione”**

Il calcolo di potenza è stato eseguito utilizzando la formula (Blackwelder, 1982):

$$n = f(\alpha, \beta) \times [\pi_s \times (100 - \pi_s) + \pi_e \times (100 - \pi_e)] / (\pi_s - \pi_e - d)^2$$

dove π_s e π_e sono la vera percentuale di successi nel trattamento standard ed in quello sperimentale e

$$f(\alpha, \beta) = [\Phi^{-1}(\alpha) + \Phi^{-1}(\beta)]^2$$

(Φ^{-1} è la funzione di distribuzione cumulativa di una normale standardizzata).

5. Procedure amministrative

Norme di Buona Pratica Clinica

Questo studio verrà condotto in accordo ai principi della GoodClinicalPractice [ICH Harmonized Tripartite Guidelines for GoodClinicalPractice 1996 Directive 91/507/EEC; D.M. 15.7.1997], alla dichiarazione di Helsinki ed alle normative nazionali in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche. Lo sperimentatore, firmando il protocollo, acconsente ad aderire alle procedure ed alle istruzioni in esso contenute ed a svolgere lo studio secondo GCP, la Dichiarazione di Helsinki e le normative nazionali che disciplinano le sperimentazioni cliniche.

Emendamenti al protocollo o ogni altra modifica alla conduzione dello studio

Qualunque modifica al protocollo sarà apportata sotto forma di emendamento. Non sono permesse modifiche al protocollo durante il periodo di studio. Ogni modifica imprevista nella conduzione dello studio sarà registrata nel "ClinicalStudy Report".

Comitato etico e consenso informato

Il protocollo di studio, ogni emendamento del protocollo, il consenso informato ed ogni altra informazione per i pazienti dovranno essere approvati dal Comitato Etico.

Per quanto concerne gli emendamenti, lo Sperimentatore può subito applicarli previa comunicazione scritta al Comitato Etico, senza aspettare l'approvazione del Comitato Etico, qualora sia in gioco la sicurezza dei pazienti partecipanti allo studio. Inoltre, se lo Sperimentatore ritiene che per ragioni di sicurezza dei pazienti sia necessario apportare immediatamente una modifica al protocollo, deve metterne a conoscenza il Comitato Etico del centro entro 10 giorni lavorativi.

Per partecipare allo studio ogni paziente dovrà fornire il consenso informato scritto (vedi anche paragrafo 3.2 - Popolazione dello studio).

Archivio della documentazione

Lo Sperimentatore è responsabile dell'archiviazione e conservazione dei documenti essenziali dello studio, prima, durante la conduzione e dopo il completamento o l'interruzione dello studio stesso, in accordo a quanto/e per il tempo previsto dalla normativa vigente e dalle GCP.

I dati raccolti sulla CRF saranno in forma rigorosamente anonima ed il soggetto verrà unicamente identificato con un numero e con le iniziali.

Lo Sperimentatore dovrà conservare i dati originali del paziente (ad es. informazioni demografiche e mediche, dati di laboratorio, elettrocardiogrammi etc.) ed una copia del consenso informato scritto firmato. Per alcuni dati può essere stabilito, prima che lo studio inizi, che vengano scritti direttamente sulla CRF, che quindi in questo caso fungerà da dato originale.

Ispezioni/Verifiche

Potranno essere condotte delle verifiche per assicurarsi che lo studio venga condotto in accordo al protocollo ed alle disposizioni normative applicabili (durante il suo svolgimento oppure dopo che lo studio si è completato). Se un'Autorità Regulatoria richiede un'ispezione, lo Sperimentatore dovrà subito informare il Comitato Etico.

Pubblicazione dei risultati

I risultati dello studio verranno resi noti entro 12 mesi dalla conclusione della sperimentazione.

Riservatezza e Confidenzialità

I documenti dello studio dovranno essere conservati in luogo sicuro per assicurare il mantenimento della confidenzialità e riservatezza e non potranno essere divulgati ad altri senza autorizzazione scritta da parte del Promotore tranne che nella misura necessaria per ottenere il consenso del paziente alla partecipazione allo studio.

Interruzione dello studio

Il Promotore si riserva la facoltà di interrompere lo studio nel rispetto del benessere dei pazienti.

Persone di riferimento

I numeri di telefono e fax delle persone di riferimento per la conduzione dello studio sono riportati nell'Investigator Folder fornito al centro.

BIBLIOGRAFIA

1. Adam A, Ellul J, Watkinson AF, et al. Palliation of inoperable esophageal carcinoma: a prospective randomized trial of laser therapy and stent placement. *Radiology* 1997; 202:344–348.
2. Arbuck SG. Workshop on phase I study design. Ninth NCI/EORTC New Drug Development Symposium, Amsterdam. *Ann Oncol* 1996; 7:567-573
3. Berger B & Belka C. Evidence-based radiation oncology: Oesophagus. *Radiother Oncol.* 2009; 92:276-290
4. Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus* 2005; 18:131–139.
5. Caravatta L, Padula GDA, Macchia G, Ferrandina G, Bonomo P, Deodato F, Massacesi M, Mignogna S, Tambaro R, Rossi M, Flocco M, Scapati A, Scambia G, Pacelli F, Valentini V, Cellini N, Morganti AG. Short course Accelerated RadiatiON therapy (SHARON) in palliative treatment of advanced pelvic malignancies: a phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012;83:e627-631.
6. Caravatta L, Deodato F, Ferro M, Macchia G, Massacesi M, Cilla S, Padula GD, Mignogna S, Tambaro R, Carozza F, Flocco M, Cantore G, Scapati A, Buwenge M, Sticca G, Valentini V, Cellini N, Morganti AG. A phase I study of short-course accelerated whole brain radiation therapy for multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:e463-468.
7. Carrascosa LA, Yashar CM, Paris KJ, et al. Palliation of pelvic and head and neck cancer with paclitaxel and a novel radiotherapy regimen. *J Palliat Med* 2007; 10:877-881.
8. Glynne-Jones R, Harrison H. Palliative radiotherapy for gastrointestinal and colorectal cancer: In: *Radiation Oncology in palliative cancer care.* Lutz S, Chow E, Hoskin P Eds. First edition, John Wiley & sons, 2013, chapter 15, pp 177-187.
9. Harvey JA, Bessell JR, Beller E, et al. Chemoradiation therapy is effective for the palliative treatment of malignant dysphagia. *Dis Esophagus* 2004; 17:260–265.
10. Hayter CR, Huff-Winters C, Paszat L, Youssef YM, Shelley WE, Schulze K. A prospective trial of short-course radiotherapy plus chemotherapy for palliation of dysphagia from advanced esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2000; 56:329–333.
11. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; 364:1497–1504.
12. Javle M, Ailawadhi S, Yang GY, et al. Palliation of malignant dysphagia in esophageal cancer: a literature-based review. *J Support Oncol* 2006; 4:365-373.
13. Joiner MC, Bentzen SM. Time-dose relationships: the linear-quadratic approach. In *Basic Clinical Radiobiology.* Steel GG Ed, 3rd edition, Arnold Publ., London, 2002, p 120.

14. Kassam Z, Wong RK, Ringash J, et al. A phase I/II study to evaluate the toxicity and efficacy of accelerated fractionation radiotherapy for the palliation of dysphagia from carcinoma of the oesophagus. *ClinOncol (R CollRadiol)*. 2008; 20:53-60.
15. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 1958; 53:457-481.
16. Moertel C. *The esophagus*. 2nd ed. Philadelphia: Lea &Febiger, 1982.
17. PerezCA, Brady L. *Principles and practice of radiation oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
18. Rosenberg J, Franklin R, Steiger Z. Squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: an interdisciplinary approach. *CurrProbl Cancer* 1981;5:6.
19. Rosenblatt E, Jones G, Sur RS, Donde B, Salvajoli JV, Ghosh-Laskar S, Frobe A, Suleiman A, Xiao Z, Nag S. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: a prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *RadiotherOncol* 2010; 97:488-494.
20. Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J RadiatOncolBiol Phys* 2001;50:765-775.
21. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J ClinOncol* 1984; 2:187-193.
22. Sharma V, Gaye PM, Wahab SA, Ndlova N, Ngoma T, Vanderpuye V, Sowuami A, Dawotola DA, Kigula-Mugambe J, Jeremic B. Palliative radiation therapy practice for advanced esophageal carcinoma in Africa. *Dis Esophagus* 2010; 23:240-243.
23. Spanos WJ Jr, Clery M, Perez CA, et al. Late effect of multiple daily fraction palliation schedule for advanced pelvic malignancies (RTOG 8502). *Int J RadiatOncolBiol Phys* 1994; 29:961-967.
24. Stahl M, Mariette C, Haustermans K, Cervantes A, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (supplement 6):vi51-vi56.
25. Therasse P et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
26. BartonMB, Frommer M, Shafiq J. Role of radiotherapy in cancer control in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol* 2006;7:584-595.
27. Gehan EA: The determination of the number of patients required in a follow-up trial of a new chemotherapeutic agent. *JChron Dis* 13:346-353, 1961
28. Lutz S, Chow E, hoskin P. *Radiation Oncology in Palliative Cancer Care*, Wiley-Blackwell,2013.

29. Hayter CR, Winter CH, Paszat L, Youssef MY, Shelley WE, Schulze K. A prospective trial of short-course radiotherapy plus chemotherapy for palliation of dysphagia from advanced esophageal cancer, *RadiotherOncol* 2000; 56:329-333
30. Caravatta L., Macchia G., Deodato F., Digesù C., Picardi V., Montoro C., Mignogna S., Travaglini C., Rossi M., Volpacchio G., Vaccarella MP., Buwenge M., Valentini V., Cellini N., Morganti AG. Radioterapia palliativa short course: risultati preliminari degli studi sharon (SHORTcourseAcceleratedRadiatiONtherapy). *Tumori*, vol 8, N° 1 2009. AttiCongresso AIRO 2009, Bologna.
31. Liu PY, Dahlberg S. Design and analysis of multiarm clinical trials with survival endpoints. *Controlled Clin Trials* 1995; 16:119-130.
32. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al eds: "AJCC Cancer Staging Manual", 6th ed New York; Springer-Verlag, 2002.

SHARON-PELVIS: Short course radiation therapy in palliative treatment of pelvic tumors: a randomized study

SHARON-PELVI: Radioterapia ipofrazionata accelerata nel trattamento palliativo delle neoplasie pelviche: studio randomizzato

STUDIO INTERVENTISTICO SENZA MEDICINALE, RANDOMIZZATO 1:1 IN APERTO, MULTICENTRICO, DI PAZIENTI AFFETTI DA LESIONI NEOPLASTICHE PELVICHE: TRATTAMENTO RADIANTE IPOFRAZIONATO ACCELERATO

Codice del protocollo: RT-15-04

1. INTRODUZIONE

I tumori avanzati della pelvi rappresentano un problema clinico di difficile gestione. La QoL di questi pazienti è peggiorata da sintomi come il dolore, il sanguinamento, l'ostruzione intestinale e urinaria, la nausea e/o il vomito, la febbre. La radioterapia palliativa diventa in questi casi un'importante ed efficace opzione terapeutica⁽¹⁾.

In effetti, la radioterapia esterna (EBRT) palliativa è un trattamento efficace per migliorare i sintomi e di conseguenza migliorare la QoL di questi pazienti con cancro avanzato. Idealmente questo trattamento dovrebbe essere il più breve possibile per ridurre il disagio di questi malati. Infatti, la loro condizione clinica è spesso molto scadente.

Ad esempio, una durata del trattamento di due giorni, invece dei più classici trattamenti palliativi di due settimane (es: 30 Gy in 10 frazioni), potrebbe ridurre i problemi economici e logistici sia per i pazienti che per il sistema sanitario. Trattamenti molto brevi potrebbero anche promuovere l'integrazione con la chemioterapia evitando l'interruzione del trattamento sistemico. Infine, per i pazienti già ricoverati in Hospice o in lista d'attesa, questa tipologia di trattamento breve eviterebbe sia una lunga interruzione di questo tipo di assistenza, sia il ritardo dell'ammissione del paziente in Hospice.

Per erogare una dose clinicamente efficace in un breve periodo di tempo è necessario utilizzare regimi ipofrazionati. Tuttavia l'uso dell'ipofrazionamento potrebbe favorire l'insorgenza di effetti collaterali tardivi. Si deve riconoscere però, che il rischio della comparsa di effetti collaterali tardivi in pazienti trattati con finalità palliativa è limitato dalla relativamente breve aspettativa di vita. Tuttavia, questo rischio deve sempre essere tenuto in considerazione data la presenza di una pur limitata percentuale di pazienti lungo- sopravvivenenti. L'uso di un frazionamento bi-quotidiano riduce questo rischio. Infatti, un trattamento della durata di due giorni, con un frazionamento bi-quotidiano, è già stato utilizzato nel trattamento di neoplasie avanzate della pelvi⁽¹⁾ e del distretto testa-collo^{(2) (3) (4) (5) (6)}.

Tuttavia, la somministrazione di dosi relativamente elevate in breve tempo rappresenta anche un trattamento accelerato. Il rischio principale della radioterapia accelerata è un aumento della tossicità acuta potenzialmente in grado di peggiorare la QoL dei pazienti e quindi annullare l'obiettivo

principale della radioterapia palliativa. Pertanto, per ottimizzare questo tipo di trattamento, è necessario valutare la dose massima somministrabile senza causare grave tossicità acuta.

Per queste ragioni è stato precedentemente pianificato uno studio per definire la dose massima tollerata (MTD) di un trattamento ipofrazionato accelerato per le neoplasie pelviche avanzate. La tollerabilità di questo trattamento è stata dimostrata per una dose massima di 20 Gy. Inoltre, i risultati di quest'esperienza hanno dimostrato una buona efficacia di questo regime nel controllo dei sintomi ⁽⁷⁾.

La possibilità di ridurre la durata del trattamento dalle 2 settimane degli schemi palliativi classici a 2 giorni, senza diminuire l'efficacia del trattamento, non è stata mai indagata in trials prospettici. Per questo motivo è stato disegnato uno studio volto a confrontare questo schema di trattamento abbreviato con uno schema di radioterapia palliativa più tradizionale (30 Gy in 10 frazioni).

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo primario dello studio:

- confrontare l'efficacia in termini di risposta sul sintomo prodotta da un trattamento basato sull'erogazione di 4 frazioni in due giorni consecutivi rispetto ad uno schema più tradizionale.

Obiettivi secondari dello studio:

1. valutare la tossicità acuta e tardiva causata dal trattamento;
2. valutare la sopravvivenza libera dai sintomi;
3. valutare la sopravvivenza globale.

3. PIANO DELLO STUDIO

3.1 Disegno dello studio

Lo studio è un trial di non inferiorità, randomizzato e controllato. Lo studio si configurerà come interventistico senza medicinale, multicentrico e spontaneo. La randomizzazione avverrà in aperto

con randomizzazione 1:1. Lo studio prevede l'arruolamento di un totale di 54 pazienti suddivisi nei due bracci di studio (braccio A: 20 Gy in 2 giorni; braccio B (trattamento tradizionale): 30 Gy in 2 settimane).

Procedura di randomizzazione

Previo ottenimento del consenso informato saranno arruolati tutti i pazienti con diagnosi di neoplasia pelvica avanzata, non suscettibile di trattamento radicale.

Per ogni paziente saranno considerate le seguenti variabili:

1. sesso, età, performance status, istologia, sede e stadio del tumore;
2. eventuali trattamenti precedenti (chemioterapia, chirurgia);
3. sintomi pre-trattamento.

La randomizzazione avverrà presso il Centro Coordinatore. I dati utili alla randomizzazione verranno inviati dai Centri Partecipanti al Centro Coordinatore via posta elettronica. I pazienti saranno randomizzati dopo la verifica dei criteri di inclusione. La randomizzazione avverrà secondo una lista random generata dal computer.

3.2 Popolazione dello studio

Saranno presi in considerazione tutti i pazienti ambulatoriali, con malattia neoplastica della pelvi non suscettibile di intervento dalla finalità radicale. La qualità della vita di questi pazienti può essere pesantemente peggiorata da sintomi come il dolore, il sanguinamento, la nausea e/o il vomito, l'ostruzione intestinale o urinaria, la febbre. Riuscire a controllare i sintomi nel più breve tempo possibile e con il minor disagio per il paziente, costituisce l'end point principale di questo studio.

Criteri di inclusione

- pazienti con diagnosi istologica o radiologica di tumore solido pelvico (adenocarcinoma, carcinoma squamoso, altro);
- pazienti di età > 18 anni;
- ottenimento del consenso informato;
- ECOG 0-3;
- paziente sintomatico (dolore o altri sintomi correlati alla malattia di base);
- paziente non più suscettibile di intervento con finalità radicale, per malattia metastatica o scadute condizioni cliniche generali;

- nessuna modifica delle terapie sintomatologiche di supporto (compresa quella antalgica) nella settimana precedente la radioterapia.

Criteri di esclusione

- gravidanza;
- paziente non disponibile per il follow-up;
- presenza di fistole pelviche (es: retto-vaginali, vescico-vaginali);
- neoplasie germinali (es: seminoma);
- presenza di patologie internistiche che controindichino il trattamento radiante;
- pregresso trattamento radiante sulla stessa sede.

Assegnazione al trattamento sperimentale

I pazienti saranno randomizzati ad uno dei due bracci (sperimentale o di controllo) con uguale probabilità (rapporto 1:1). Si tratta quindi di uno studio di non inferiorità la cui ipotesi è la non inferiorità in termini di risposta dei sintomi del trattamento sperimentale rispetto al trattamento standard.

La randomizzazione avverrà presso il Centro Coordinatore. I dati utili alla randomizzazione verranno inviati dai Centri Partecipanti al Centro Coordinatore via posta elettronica. I pazienti saranno randomizzati dopo la verifica dei criteri di inclusione. La randomizzazione avverrà secondo una lista random generata dal computer.

Terapie concomitanti

Non sono presenti restrizioni all'utilizzo di farmaci concomitanti al trattamento radiante.

Tuttavia non è previsto l'uso di chemioterapia concomitante.

Interruzione del trattamento

Ogni paziente ha piena facoltà di interrompere la sua partecipazione allo studio in qualsiasi momento; inoltre, qualora si ritenga che sia di beneficio alla sua salute, la partecipazione del paziente allo studio potrà essere interrotta.

3.3 Aderenza al trattamento

I pazienti saranno valutati al momento della randomizzazione (valutazione basale V0: CRF Scheda 2), durante il trattamento (V1-2-3: CRF Scheda 3) e a 1, 2, 3, 6 e 12 mesi dopo il trattamento (CRF Scheda 4).

Visita di selezione (V0)

Prima di iniziare ogni procedura specifica dello studio, il ricercatore dovrà ottenere dal paziente il consenso informato scritto firmato. Le valutazioni di selezione comprendono:

- data di nascita, età, sesso, performance status
- istologia, dimensione e stadio del tumore
- sintomi causati dalla neoplasia pelvica

Visite di successive (V-1, V-2, V-3)

Successivamente le visite in corso di trattamento si svolgeranno secondo la seguente modalità:

Gruppo A (trattamento sperimentale):

- V1 il primo giorno di trattamento
- V2 il secondo giorno di trattamento

Gruppo B (trattamento standard):

- V1 il primo giorno di trattamento
- V2 a metà trattamento
- V3 visita di fine trattamento

Per entrambi i gruppi seguiranno visite di follow-up come da CRF mediante visita, contatto telefonico o email.

3.4 Intervento terapeutico

3.4.1 Intervento sperimentale

I pazienti saranno trattati con EBRT 3D-conformazionale e tecnica a campi multipli che sarà somministrata con acceleratore lineare con fasci di fotoni di energia ≥ 6 MV. Sarà utilizzato per la pianificazione un apparecchio TC-simulatore. I pazienti riceveranno 20 Gy (5 Gy per frazione) con sedute bi-quotidiane per due giorni consecutivi. Le considerazioni sulle complicanze tardive attese sono state eseguite in base al modello lineare-quadratico (rapporto α/β : 3); l'equivalente di 20 Gy in 5 Gy a frazione (EQD2) rispetto al frazionamento convenzionale (2 Gy/frazione) è di 32 Gy⁽⁸⁾. I pazienti saranno irradiati in due giorni consecutivi, con frazionamento bi-quotidiano, con un intervallo tra le due frazioni giornaliere di almeno 6-8 ore. Il CTV sarà definito come GTV, mentre il PTV sarà definito come il CTV + 1 cm di margine in tutte le direzioni. Il trattamento sarà eseguito con tecnica a campi multipli (3D-conformazionale). Il riferimento della dose sarà eseguito secondo il report ICRU 50.

3.4.2 Intervento standard

I pazienti saranno trattati con EBRT 3D conformazionale e tecnica a campi multipli che sarà somministrata con acceleratore lineare con fasci di fotoni di energia $\geq 6\text{MV}$. Sarà utilizzato per la pianificazione un apparecchio TC-simulatore. I pazienti riceveranno 30 Gy (3 Gy per frazione) per cinque giorni consecutivi in due settimane. Le considerazioni sulle complicanze tardive attese sono state eseguite basandosi sul modello lineare-quadratico (rapporto α/β : 3) (8). In base a questa valutazione la dose di 30 Gy in 10 frazioni corrisponde ad una dose di 36,5 Gy per gli effetti tardivi. Il CTV sarà definito come GTV, mentre il PTV sarà definito come il CTV + 1 cm di margine in tutte le direzioni. Il trattamento sarà eseguito con tecnica a campi multipli (3D-conformazionale). Il riferimento della dose sarà eseguito secondo il report ICRU 50.

3.5 Valutazione dei risultati

L'obiettivo primario dello studio è di confrontare l'efficacia in termini di risposta sul sintomo prodotta da un trattamento basato sull'erogazione di 4 frazioni in due giorni consecutivi rispetto al trattamento più convenzionale.

Gli obiettivi secondari dello studio sono: valutare la tossicità acuta e tardiva correlata al trattamento, la sopravvivenza libera dai sintomi (SPFS) e la sopravvivenza globale (OS).

3.6 Valutazione di sicurezza

Lo studio è a carattere interventistico non farmacologico. I pazienti saranno trattati secondo quanto previsto dalla pratica clinica in accordo al giudizio del Medico ed alle informazioni riportate nella Scheda Tecnica di ogni singolo Prodotto delle terapie concomitanti eventualmente somministrate secondo pratica clinica. La valutazione della sicurezza consisterà nel monitoraggio e nella registrazione delle Reazione Avverse (ADR) e delle Reazione Avverse Serie. La valutazione della sicurezza del trattamento consisterà nel monitoraggio e nella registrazione degli eventi avversi, degli eventi avversi seri, degli esami di laboratorio e nella misurazione dei segni vitali.

Eventi avversi

Le informazioni relative a tutti gli eventi avversi, sia quelli riferiti spontaneamente dal soggetto, sia quelli riscontrati dallo Sperimentatore a seguito di domande specifiche, che quelli evidenziati dall'esame fisico del paziente, da indagini di laboratorio od altro, saranno raccolti, registrati sulla CRF e seguiti come appropriato. Si definisce evento avverso ogni segno, sintomo o condizione clinica indesiderati che si verifichi dopo l'inizio del trattamento somministrato, anche se non c'è relazione di causalità tra l'evento ed il trattamento. Il trattamento somministrato include il trattamento oggetto di valutazione ed il trattamento di confronto.

Le condizioni cliniche/malattie presenti già prima dell'inizio del trattamento somministrato sono considerate eventi avversi solo se peggiorano dopo l'inizio del trattamento somministrato. Occorre definire la raccolta sulla CRF degli eventi avversi e degli eventi avversi seri che si verificano prima dell'inizio del trattamento somministrato, ma dopo che il paziente ha firmato il consenso informato. Eventuali anomalie evidenziate dagli esami di laboratorio o da test costituiscono eventi avversi solo se causano segni o sintomi, se sono considerate rilevanti da un punto di vista clinico o se richiedono una terapia, e sono registrate nella CRF di seguito ai segni, sintomi od alla diagnosi associate. Per quanto possibile, ogni evento avverso sarà descritto in termini di livello di severità (lieve, moderato, grave) (livelli 1 - 3).

Eventi Avversi Seri

Le informazioni relative a tutti gli eventi avversi seri saranno raccolte e registrate sul modulo di segnalazione degli Eventi Avversi Seri. Per garantire la sicurezza del paziente tutti gli eventi avversi seri devono essere segnalati (gli eventuali eventi avversi andranno comunicati entro 24 ore tramite mail al centro coordinatore) entro 24 ore da quando lo Sperimentatore ne viene a conoscenza.

Sono definiti Eventi Avversi Seri quegli eventi avversi che:

- risultano fatali;
- pongono il paziente in pericolo di vita;
- richiedono il ricovero del paziente o ne prolungano la degenza;
- comportano un'invalidità/incapacità significativa e persistente anche se non necessariamente permanente;
- causano un'anomalia congenita/difetto nel nascituro di pazienti in trattamento;
- sono significative dal punto di vista medico nel senso che possono danneggiare il paziente e richiedono un intervento medico o chirurgico per prevenire le situazioni sopra elencate.

Non sono considerati eventi avversi seri eventuali ospedalizzazioni per:

- trattamenti di routine o monitoraggio della condizione clinica oggetto di osservazione, non associati ad un peggioramento della condizione clinica stessa;
- trattamenti di elezione o programmati in precedenza per condizioni cliniche preesistenti che non sono correlate alla patologia oggetto di osservazione e che non hanno subito un peggioramento;
- cure generali (in ospedale od altri istituti) non associate ad alcun peggioramento delle condizioni cliniche generali;
- trattamenti di emergenza a livello ambulatoriale per eventi che non soddisfano la definizione di eventi avversi seri e che non comportano l'ingresso in ospedale.

Deve essere riportato anche ogni evento avverso serio che si verifica dopo che il paziente ha fornito il consenso informato e fino a 24 mesi dopo l'ultima somministrazione del trattamento in studio.

Lo Sperimentatore deve compilare il modulo di segnalazione degli eventi avversi seri, valutare la relazione di causalità con il trattamento in studio ed inviare il modulo completato e firmato via mail o via fax (entro 24 ore al numero di fax 051-2144336 del centro coordinatore dello studio).

Qualsiasi episodio ricorrente, complicazione o progressione di un evento già segnalato deve essere comunicato come follow-up di quell'evento.

Le informazioni di follow-up devono essere comunicate con una nuova scheda, specificando che si tratta di follow-up di un evento già segnalato ed indicando la data della avvenuta notifica iniziale.

Persone di riferimento

I numeri di telefono e fax delle persone di riferimento per la segnalazione degli Eventi Avversi Seri e delle Gravidanze sono riportati nell'Investigator Folder.

4. GESTIONE DEI DATI ED ANALISI STATISTICA

4.1 Gestione dei dati

Il personale designato dallo Sperimentatore dovrà riportare le informazioni richieste dal protocollo sulla Scheda Raccolta Dati (CRF).

4.2 Metodi statistici

L'analisi statistica sarà effettuata con SYSTAT, versione 11.0 (SPSS, Chicago, IL). Le differenze basali riguardo la demografia e le caratteristiche di trattamento dei pazienti saranno confrontate usando rispettivamente il test chi-quadro (χ^2) e il test di Kruskal-Wallis ⁽⁹⁾ per le covariate categoriali e continue. Le analisi saranno eseguite come da protocollo con il tempo dell'evento calcolato dal giorno della randomizzazione. I tassi di risposta (RR) saranno calcolati dividendo il numero di pazienti che risponderanno ad un determinato tempo e la popolazione totale dello studio (prevalenza).

La prevalenza sarà calcolata usando il numero attuale dei pazienti visti ad una visita prestabilita di follow-up e con il test chi-quadro (χ^2) usato per confrontare le differenze tra i gruppi di trattamento. Dove appropriato, il livello definito di significatività sarà modificato utilizzando il metodo di correzione di Bonferroni ⁽¹⁰⁾ per confronti multipli.

La sopravvivenza libera da progressione dei sintomi (SPFS) sarà definita come la durata dell'intervallo di tempo trascorso in uno stato migliore o stabile. La sopravvivenza globale (OS) e la

SPFS saranno calcolate con il metodo Kaplan-Meier (11) e le differenze confrontate con il test log-rank di Mantel-Cox⁽¹²⁾

L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia e il tasso di risposta delle due diverse schedule di EBRT palliativa utilizzate nello studio. I dati raccolti saranno raggruppati e riassunti rispetto alle variabili demografiche, alle caratteristiche basali ed alle valutazioni di efficacia e sicurezza. Le analisi esplorative saranno effettuate utilizzando statistiche descrittive. I dati saranno presentati sia per la popolazione intent-to-treat (ossia tutti i pazienti che sono stati sottoposti al trattamento in studio) che per la popolazione per-protocol (ossia tutti i pazienti che hanno completato lo studio senza violazioni maggiori del protocollo).

Le valutazioni di sicurezza saranno basate principalmente sulla frequenza degli eventi avversi, includendo tutti gli eventi avversi seri. Gli eventi avversi saranno riassunti presentando per ogni gruppo di trattamento il numero e la percentuale di pazienti che hanno avuto un qualsiasi evento avverso, un evento avverso in uno specifico apparato dell'organismo ed uno specifico evento avverso. Ogni altra informazione raccolta (per esempio la gravità o la relazione con il trattamento in studio) sarà codificata come appropriato.

Saranno inoltre prodotte liste analitiche che riportano informazioni dettagliate relativamente a:

1. pazienti che hanno interrotto lo studio e relativi motivi;
2. pazienti che hanno interrotto lo studio per eventi avversi;
3. pazienti che hanno avuto eventi avversi seri;
4. pazienti con valori di esami di laboratorio fuori dai range predefiniti.

I dati di tutti i centri partecipanti a questo studio saranno accorpati in modo che un numero adeguato di pazienti sia disponibile per l'analisi.

Caratteristiche della casistica, trattamenti e malattie concomitanti

I dati relativi alle caratteristiche demografiche e basali ed alle osservazioni e misure di efficacia e sicurezza saranno opportunamente riassunti. Le caratteristiche di somministrazione della EBRT palliativa in studio e degli altri trattamenti concomitanti saranno riassunte, analogamente alle principali malattie concomitanti registrate all'ammissione in studio. Saranno inoltre listati i pazienti che hanno interrotto lo studio e descritti analiticamente i relativi motivi.

Valutazione dei risultati

Lo scopo di questo studio è quello di comparare l'efficacia di un regime di radioterapia accelerata ipofrazionata, con un frazionamento biquotidiano in due giorni consecutivi, la sopravvivenza libera

dai sintomi, la sopravvivenza globale e gli effetti acuti e tardivi rispetto ai trattamenti palliativi tradizionali nel distretto pelvico.

- I pazienti saranno classificati in base al performance status valutato secondo la scala ECOG (allegato 1);
- La tossicità acuta e tardiva sarà valutata secondo la scala “RTOG common toxicity criteria”⁽¹³⁾ (allegato 2);
- La qualità della vita (QoL) sarà valutata in base al questionario EORTC QLQ-C15-PAL (allegato 3);
- Una scala categoriale (CS) a 4 punti – assenza di sintomo, sintomo lieve, sintomo moderato o sintomo severo – saranno usate per misurare la sintomatologia riferita dal paziente.
- Una scala categoriale (CS) a 4 punti – assenza di dolore, dolore lieve, dolore moderato o dolore severo – e la scala analogica visiva da 10 cm (VAS)⁽¹⁴⁾ saranno usate per misurare l’intensità del dolore.

Il dolore sarà inoltre valutato tramite scale categoriali (CS) a 4 punti in termini di frequenza – assenza di dolore, dolore occasionale, dolore intermittente, dolore costante-, di intensità di terapia analgesica - non utilizzo analgesici, analgesici non-oppiacei, oppiacei minori, oppiacei maggiori- e di frequenza di assunzione della terapia analgesica – nessuna assunzione, meno di una volta al giorno, una volta al giorno, due o più volte al giorno-.

Per la conversione dei dosaggi degli oppioidi si rimanda all’allegato V (15).

- Per rendere omogenei e confrontabili i dati sulla valutazione del dolore, verranno infine calcolati il PAIN SCORE (intensità dolore x frequenza dolore) e il DRUG SCORE (intensità terapia antalgica x frequenza terapia antalgica)

I pazienti saranno valutati al momento della randomizzazione (valutazione basale – CRF Scheda 2), durante il trattamento (CRF Scheda 3) e a 1, 2, 3, 6 e 12 mesi dopo la randomizzazione (CRF Scheda 4).

- Una risposta completa (CR) sarà definita dall'assenza del sintomo sulla CS. Una risposta sintomatologica parziale (PR) sarà definita da un miglioramento di almeno una categoria sulla scala CS (ad esempio da sintomo moderato a sintomo lieve). Nessuna risposta (NR) sarà definita dalla assenza di cambiamenti delle categorie dei sintomi sulla scala CS.
- Per la valutazione del dolore sulla scala VAS, una RC sarà definita dall’assenza del sintomo dolore. Una risposta parziale sarà definita da una riduzione di almeno 10 mm del punteggio ottenuto sulla scala VAS, mentre nessuna risposta sarà definita da una modifica inferiore ai 10 mm sulla scala VAS.

- La valutazione del dolore sarà inoltre ottenuta tramite PAIN SCORE e DRUG SCORE: CR sarà definita come la totale assenza di dolore e terapia antalgica. PR sarà definita come un miglioramento di almeno uno dei due score. La progressione del dolore (PD) sarà definita come aumento di almeno uno dei due score.

Dimensione del campione^a

Proponiamo un trial di non inferiorità, randomizzato e controllato. Lo studio si configurerà come interventistico senza medicinale, multicentrico e spontaneo. La randomizzazione avverrà in aperto con rapporto 1:1.

Sulla base della letteratura, ci attendiamo che il 70% dei pazienti trattati con trattamento standard (braccio di controllo) mostrerà una risposta sul sintomo⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾. La percentuale di risposte ipotizzata per il trattamento sperimentale è pari al 91% (130% del valore atteso con trattamento standard)⁽¹⁾. La soglia di non inferiorità per lo studio è fissata al 63% di risposte sul sintomo (90% del valore atteso con trattamento standard). Sulla base di questi assunti, sarebbe necessario reclutare 48 pazienti per studiare l'effetto ipotizzato con una potenza dell'80% (errore beta=0,2) ed un errore alfa ad una coda di 0,05. Ipotizzando un attrition rate pari al 10% (tasso ipotizzato sulla base dell'esperienza del centro), la popolazione finale da reclutare è fissata a 54 pazienti (18).

^(a) **Nota al paragrafo “Dimensione del campione”**

Il calcolo di potenza è stato eseguito utilizzando la formula (Blackwelder, 1982):

$$n = f(\alpha, \beta) \times [\pi_s \times (100 - \pi_s) + \pi_e \times (100 - \pi_e)] / (\pi_s - \pi_e - d)^2$$

dove π_s e π_e sono la vera percentuale di successi nel trattamento standard ed in quello sperimentale e

$$f(\alpha, \beta) = [\Phi^{-1}(\alpha) + \Phi^{-1}(\beta)]^2$$

(Φ^{-1} è la funzione di distribuzione cumulativa di una normale standardizzata).

5. PROCEDURE AMMINISTRATIVE

Norme di Buona Pratica Clinica

Questo studio sarà condotto in accordo ai principi della GoodClinicalPractice [ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996 Directive 91/507/EEC; D.M. 15.7.1997], alla dichiarazione di Helsinki ed alle normative nazionali in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche. Lo sperimentatore, firmando il protocollo, acconsente ad aderire alle procedure ed alle istruzioni in esso contenute ed a svolgere lo studio secondo GCP, la Dichiarazione di Helsinki e le normative nazionali che disciplinano le sperimentazioni cliniche.

Emendamenti al protocollo o ogni altra modifica alla conduzione dello studio

Qualunque modifica al protocollo sarà apportata sotto forma di emendamento. Non sono permesse modifiche al protocollo durante il periodo di studio. Ogni modifica imprevista nella conduzione dello studio sarà registrata nel "Clinical Study Report".

Comitato etico e consenso informato

Il protocollo di studio, ogni emendamento del protocollo, il consenso informato ed ogni altra informazione per i pazienti dovranno essere approvati dal Comitato Etico.

Per quanto concerne gli emendamenti, lo Sperimentatore può subito applicarli previa comunicazione scritta al Comitato Etico, senza aspettare l'approvazione del Comitato Etico, qualora sia in gioco la sicurezza dei pazienti partecipanti allo studio. Inoltre, se lo Sperimentatore ritiene che per ragioni di sicurezza dei pazienti sia necessario apportare immediatamente una modifica al protocollo, deve metterne a conoscenza il Comitato Etico del centro entro 10 giorni lavorativi.

Per partecipare allo studio ogni paziente dovrà fornire il consenso informato scritto (vedi anche paragrafo 3.1).

Archivio della documentazione

Lo Sperimentatore è responsabile dell'archiviazione e conservazione dei documenti essenziali dello studio, prima, durante la conduzione e dopo il completamento o l'interruzione dello studio stesso, in accordo a quanto/e per il tempo previsto dalla normativa vigente e dalle GCP. I dati raccolti sulla CRF saranno in forma rigorosamente anonima ed il soggetto sarà identificato unicamente con un numero e con le iniziali. Lo Sperimentatore dovrà conservare i dati originali del paziente (ad es. informazioni demografiche e mediche, dati di laboratorio, elettrocardiogrammi etc.) ed una copia

del consenso informato scritto firmato. Per alcuni dati può essere stabilito, prima che lo studio inizi, che vengano scritti direttamente sulla CRF, che quindi in questo caso fungerà da dato originale.

Ispezioni/Verifiche

Potranno essere condotte delle verifiche per verificare che lo studio sia condotto in accordo al protocollo ed alle disposizioni normative applicabili (durante il suo svolgimento oppure dopo che lo studio si è completato). Se un'Autorità Regolatoria richiede un'ispezione, lo Sperimentatore dovrà subito informare il Comitato Etico.

Pubblicazione dei risultati

I risultati dello studio saranno resi noti entro 12 mesi dalla conclusione della sperimentazione.

Riservatezza e Confidenzialità

I documenti dello studio dovranno essere conservati in un luogo sicuro per assicurare il mantenimento della confidenzialità e riservatezza e non potranno essere divulgati ad altri senza autorizzazione scritta da parte del Promotore tranne che nella misura necessaria per ottenere il consenso del paziente alla partecipazione allo studio.

Interruzione dello studio

Il Promotore si riserva la facoltà di interrompere lo studio nel rispetto del benessere dei pazienti.

Persone di riferimento

I numeri di telefono e fax delle persone di riferimento per la conduzione dello studio sono riportati nell'Investigator Folder fornito al centro.

BIBLIOGRAFIA

1. SHort course Accelerated RadiatiON therapy (SHARON) in palliative treatment of advanced pelvic malignancies: a phase I study. Caravatta L, Padula GDA, Macchia G, et al. 83, 2012, Int J Radiat Oncol Biol Phys, pp. e627-631.
2. Cyclical hypofractionated radiotherapy technique for palliative treatment of locally advanced head and neck cancer: institutional experience and review of palliative regimens. Finnegan TS, Bhatt NH, Shaughnessy JN, et al. 2016, J Comm Support Oncol, Vol. 14, pp. 29-36.
3. The "QUAD SHOT"-a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. Corry J, Peters LJ, Costa ID, et al. 2005, Radiother Oncol, Vol. 77, pp. 137-42.
4. QuadShot: a short but effective schedule for palliative radiation for head and neck carcinoma . Ghoshal S, Chakraborty S, Moudgil N, et al. 2009, Indian J Palliat Care, Vol. 15, pp. 137-140.
5. Hypofractionated palliative radiotherapy for advanced head and neck cancer: the IHF2SQ regimen. Monnier L, Touboul E, Durdux C, et al. 2013, Head Neck, Vol. 35, pp. 1683-8.
6. Palliative radiation therapy for head and neck cancer: toward an optimal fractionation scheme. Chen AM, Vaughan A, Narayan S, et al. 2008, Head Neck, Vol. 30, pp. 1586-91.
7. Radioterapia palliativa short course: risultati preliminari degli studi SHARON (SHort course Accelerated RadiatiON therapy). Caravatta L, Macchia G, Deodato F, et al. Bologna : s.n., 2009. Tumori, vol 8 (1). Atti Congresso AIRO 2009.
8. Joiner MC, Bentzen SM. Time-dose relationships: the linear-quadratic approach. [book auth.] Steel GG. Basic Clinical Radiobiology. 3rd edition. London : Arnold Publ., 2002, p. 120.
9. Use of ranks in one-criterion variance analysis. Kruskal W, Wallis WA. 1952, J Am Stat Ass, Vol. 47, pp. 583-621.
10. Multiple significance tests: the Bonferroni method. Bland JM, Altman DG. 1995, BMJ, Vol. 310, p. 170.
11. Nonparametric estimation from incomplete observations. Kaplan El, Meier P. 53, 1958, J Am Stat Assoc, pp. 457-481.
12. Asymptotically efficient rank invariant procedures. Peto R, Peto J. 1972, J R Stat Soc, Vol. 135, pp. 185-207.
13. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and treatment of Cancer (EORTC). Cox JD, Stetz J, Pajak TF. 1995, Int J Radiat Oncol Biol Phys, Vol. 31, pp. 1341-1346.
14. Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale. Ohnhaus EE, Adler R. 1975, Pain, Vol. 1, pp. 379-384.

15. Use of opioid analgesic in the treatment of cancer pain: evidence based recommendations from the EAPC. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. 2012, *Lancet Oncol*, Vol. 13, pp. e58-68.
16. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable prostate cancer-a systematic review. Cameron MG, Kersten C, Guren MG, et al. 1, 2014, *Radiother oncol*, Vol. 110, pp. 55-60.
17. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable rectal cancer-a systematic review. Cameron MG, Kersten C, Vistad I, et al. 53, 2014, *Acta Oncologica*, pp. 164-173.
18. "Proving the null hypothesis" in clinical trials. WC, Blackwelde. 1982, *Controlled Clinical Trials*, Vol. 3, pp. 345-353.
19. Perez CA, Brady L. Principles and practice of radiation oncology. 3rd edition. Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers, 1998.
20. Glynne-Jones R, Harrison H. Palliative radiotherapy for gastrointestinal and colorectal cancer. [book auth.] Chow E, Hoskin P Lutz S. *Oncology in palliative cancer care*. 1st edition. s.l. : John Wiley & sons, 2013, Chapter 15, pp. 177-187.

SHARON-HEAD & NECK: Short course accelerated radiation therapy in palliative treatment of head and neck cancer: a randomized study

SHARON-TESTA E COLLO: Radioterapia ipofrazionata accelerata nel trattamento palliativo delle neoplasie di testa e di collo: studio randomizzato

STUDIO INTERVENTISTICO SENZA MEDICINALE, RANDOMIZZATO 1:1 IN APERTO, MULTICENTRICO, DI PAZIENTI AFFETTI DA LESIONI NEOPLASTICHE DELLA TESTA E DEL COLLO: TRATTAMENTO RADIANTE IPOFRAZIONATO ACCELERATO

Codice del protocollo: RT-15-05

1. INTRODUZIONE

I tumori avanzati della testa e del collo rappresentano un problema clinico di difficile gestione. La QoL di questi pazienti è peggiorata da sintomi come odinofagia, disfagia, raucedine, dolore locale e riferito (esempio otalgia), aspirazione e infezione, sanguinamento, sensazione di massa a livello del collo, paralisi dei nervi cranici, stridore respiratorio, malnutrizione e disidratazione¹. La radioterapia palliativa rappresenta in questi casi un'importante ed efficace opzione terapeutica^{2,3}.

In effetti, la EBRT palliativa è un trattamento efficace per migliorare i sintomi e di conseguenza migliorare la QoL di questi pazienti con cancro avanzato. Idealmente questo trattamento dovrebbe essere il più breve possibile per ridurre il disagio di questi malati. Infatti, la loro condizione clinica è spesso molto scadente.

Ad esempio, una durata del trattamento di due giorni, invece dei tradizionali trattamenti di due settimane (ad esempio 30 Gy in 10 frazioni), potrebbe ridurre problemi economici e logistici sia per i pazienti che per il sistema sanitario. Trattamenti molto brevi potrebbero anche promuovere l'integrazione con la chemioterapia evitando l'interruzione del trattamento sistemico. Infine per i pazienti già ricoverati in Hospice o in lista d'attesa, questa tipologia di trattamento breve eviterebbe sia una lunga interruzione di questo tipo di assistenza, sia il ritardo dell'ammissione del paziente in Hospice.

Per erogare una dose clinicamente efficace in un breve periodo di tempo è necessario utilizzare regimi ipofrazionati. Tuttavia l'uso dell'ipofrazionamento potrebbe favorire l'insorgenza di effetti collaterali tardivi. Si deve riconoscere però, che il rischio della comparsa di effetti collaterali tardivi in pazienti trattati con finalità palliativa è limitato dalla relativamente breve aspettativa di vita. Questo rischio deve comunque essere considerato data la presenza di una pur limitata percentuale di pazienti lungo-sopravvivenenti. L'uso di un frazionamento biquotidiano riduce questo rischio. Infatti, un trattamento della durata di due giorni, con un frazionamento biquotidiano, è già stato utilizzato nel trattamento di neoplasie avanzate della pelvi e della testa-collo²⁻⁷.

Tuttavia, la somministrazione di dosi relativamente elevate in breve tempo rappresenta anche un trattamento accelerato. Il rischio principale della radioterapia accelerata è un aumento della tossicità acuta potenzialmente in grado di peggiorare la QoL dei pazienti e quindi di annullare l'obiettivo principale della radioterapia palliativa. Pertanto, per ottimizzare questo tipo di trattamento, è necessario valutare la dose massima somministrabile senza causare grave tossicità acuta.

Per queste ragioni è stato precedentemente pianificato uno studio per definire la dose massima tollerata (MDT) di un trattamento ipofrazionato accelerato per le neoplasie avanzate del distretto testa-collo. La tollerabilità di questo trattamento è stata dimostrata per una dose massima di 20 Gy. Inoltre, i risultati di quest'esperienza dimostrano una buona efficacia di questo regime nel controllo dei sintomi⁸.

La EBRT erogata in 10 frazioni (30 Gy/10 fr) è considerata uno standard di trattamento per il cancro sintomatico del distretto testa e collo sintomatico. La possibilità di ridurre la durata del trattamento da 2 settimane a 2 giorni, senza diminuire l'efficacia del trattamento, non è mai stata indagata in trials prospettici. Per questo motivo è stato disegnato uno studio volto a confrontare questo schema di trattamento abbreviato con uno schema di radioterapia palliativa più tradizionale.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo primario dello studio:

confrontare l'efficacia in termini di risposta sul sintomo prodotta da un trattamento basato sull'erogazione di 4 frazioni in due giorni consecutivi rispetto al "gold standard".

Obiettivi secondari dello studio:

- valutare la tossicità acuta e tardiva causata dal trattamento;
- valutare la sopravvivenza libera dai sintomi.

3. PIANO DELLO STUDIO

3.1 Disegno dello studio

Lo studio è un trial di non inferiorità, randomizzato e controllato. Lo studio si configurerà come interventistico senza medicinale, multicentrico e spontaneo. La randomizzazione avverrà in aperto con randomizzazione 1:1. Lo studio prevede l'arruolamento di un totale di 82 pazienti suddivisi in due gruppi di 41 pazienti per ognuno dei due bracci di studio (braccio A: 20 Gy in 2 giorni; braccio B (gold standard): 30 Gy in 2 settimane).

Procedura di randomizzazione

Previo ottenimento del consenso informato saranno arruolati tutti i pazienti con diagnosi di neoplasia di testa e collo avanzata, non suscettibile di trattamento radicale.

Per ogni paziente saranno considerate le seguenti variabili:

- sesso, età, performance status, istologia, sede e stadio del tumore;
- eventuali trattamenti precedenti (chemioterapia, chirurgia, etc.);
- sintomi pre-trattamento.

La randomizzazione avverrà presso il Centro Coordinatore. I dati utili alla randomizzazione verranno inviati dai Centri Partecipanti al Centro Coordinatore via posta elettronica. I pazienti saranno randomizzati dopo la verifica dei criteri di inclusione. La randomizzazione avverrà secondo una lista random generata dal computer.

3.2 Popolazione dello studio

Saranno presi in considerazione tutti i pazienti ambulatoriali, con malattia neoplastica della testa e del collo non suscettibile di intervento con finalità radicale. La qualità della vita di questi pazienti può essere pesantemente peggiorata da sintomi come l'odinofagia, la disfagia, la raucedine, il dolore locale e riferito, l'aspirazione e l'infezione, il sanguinamento, la sensazione di massa a livello del collo, la paralisi dei nervi cranici, lo stridore respiratorio, la malnutrizione e la disidratazione. Riuscire a controllare i sintomi nel più breve tempo possibile e con il minor disagio per il paziente, costituisce l'end point principale di questo studio.

Criteri di inclusione

- pazienti con diagnosi istologica di tumore solido della testa e del collo (carcinoma squamoso, adenocarcinoma o altro);
- paziente non più suscettibile di intervento terapeutico con finalità radicale, per malattia in stadio avanzato o metastatica o scadute condizioni cliniche generali;
- pazienti di età ≥ 18 anni;
- ECOG 0-3;
- paziente sintomatico nella sede del trattamento (dolore con NRS ≥ 2 o altri sintomi correlati alla malattia di base);
- nessuna modifica delle terapie sintomatiche di supporto (es. terapia antalgica) nell'ultima settimana;
- ottenimento del consenso informato.

Criteri di esclusione

- gravidanza o allattamento;
- non disponibile per il follow-up;
- presenza di fistola oro-cutanea;

- presenza di patologie internistiche che controindichino il trattamento radioterapico esterno (patologie del sistema connettivo);
- comorbidità che nell'opinione del medico referente possano costituire un rischio per la partecipazione allo studio;
- precedente radioterapia nella stessa sede.

Assegnazione al trattamento sperimentale:

I pazienti saranno randomizzati ad uno dei due bracci (sperimentale o di controllo) con uguale probabilità (rapporto 1:1).

Si tratta quindi di uno studio di non inferiorità la cui ipotesi è la non inferiorità in termini di risposta dei sintomi del trattamento sperimentale rispetto al trattamento standard. La randomizzazione avverrà presso il Centro Coordinatore. I dati utili alla randomizzazione verranno inviati dai Centri Partecipanti al Centro Coordinatore via posta elettronica. I pazienti saranno randomizzati dopo la verifica dei criteri di inclusione. La randomizzazione avverrà secondo una lista random generata dal computer.

Terapie concomitanti

Non sono presenti restrizioni all'utilizzo di farmaci concomitanti al trattamento radiante.

Tuttavia non è previsto l'uso di chemioterapia concomitante.

Interruzione del trattamento

Ogni paziente ha piena facoltà di interrompere la sua partecipazione allo studio in qualsiasi momento; inoltre, qualora si ritenga che sia di beneficio alla sua salute, la partecipazione del paziente allo studio potrà essere interrotta.

3.3 Aderenza al trattamento

Schema delle visite e delle valutazioni:

Visita di selezione (V-0)

Prima di iniziare ogni procedura specifica dello studio, il ricercatore dovrà ottenere dal paziente il consenso informato firmato. Le valutazioni di selezione comprendono :

- età, sesso, performance status;
- sede e istologia del tumore;
- precedente chemioterapia e/o chirurgia;

- sintomi causati dalla neoplasia della testa e del collo.

Visite di successive (V-1, V-2, V-3)

Successivamente le visite in corso di trattamento si svolgeranno secondo la seguente modalità:

Gruppo A (trattamento sperimentale):

- V-1 il primo giorno di trattamento;
- V-2 il secondo giorno di trattamento.

Gruppo B (trattamento gold standard):

- V-1 il primo giorno di trattamento;
- V-2 visita a metà trattamento;
- V-3 visita di fine trattamento.

Per entrambi i gruppi seguiranno visite di follow-up come da CRF mediante visita, contatto telefonico o mail.

3.4 INTERVENTO TERAPEUTICO

3.4.1 Intervento sperimentale

I pazienti saranno trattati con EBRT 3D conformazionale con tecnica a campi multipli che sarà somministrata con acceleratore lineare con fasci di fotoni di energia ≥ 6 MV. Sarà utilizzato per la pianificazione un apparecchio TC-simulatore. I pazienti riceveranno 20 Gy (5 Gy per frazione) con sedute biquotidiane per due giorni consecutivi con un intervallo tra le due frazioni giornaliere di almeno 6-8 ore. Le considerazioni sulle complicanze tardive attese sono state eseguite in base al modello lineare-quadratico (rapporto α/β : 3); l'equivalente di 20 Gy in 5 Gy a frazione (EQD₂) rispetto al frazionamento convenzionale (2 Gy/frazione) è di 32 Gy⁹. Il CTV sarà definito come GTV. Il PTV sarà definito come il CTV + 1 cm di margine in tutte le direzioni. Il riferimento della dose sarà eseguito secondo il report ICRU 50.

3.4.2 Intervento standard

I pazienti saranno trattati con EBRT 3D conformazionale con tecnica a campi multipli che sarà somministrata con acceleratore lineare con fasci di fotoni di energia ≥ 6 MV. Sarà utilizzato per la pianificazione un apparecchio TC-simulatore. I pazienti riceveranno 30 Gy (3 Gy per frazione, 1 frazione/die) per cinque giorni consecutivi in due settimane. Le considerazioni sulle complicanze tardive attese sono state eseguite basandosi sul modello lineare-quadratico (rapporto α/β : 3)⁹. In

base a questa valutazione la dose di 30 Gy in 10 frazioni corrisponde ad una dose di 36,5 Gy per gli effetti tardivi. Il CTV sarà definito come GTV. Il PTV sarà definito come il CTV + 1 cm di margine in tutte le direzioni. Il riferimento della dose sarà eseguito secondo il report ICRU 50.

3.5 Valutazione dei risultati

L'obiettivo primario dello studio è di confrontare l'efficacia in termini di risposta sul sintomo prodotta da un trattamento basato sull'erogazione di 4 frazioni in due giorni consecutivi rispetto al "gold standard". Gli obiettivi secondari dello studio sono: valutare la tossicità acuta e tardiva correlata al trattamento, la sopravvivenza libera dai sintomi e l'evoluzione del sintomo nel tempo.

3.6 Valutazioni di sicurezza

Lo studio è a carattere interventistico senza farmaco. I pazienti saranno trattati secondo quanto previsto dalla pratica clinica in accordo al giudizio del Medico ed alle informazioni riportate nella Scheda Tecnica di ogni singolo Prodotto delle terapie concomitanti eventualmente somministrate secondo pratica clinica. La valutazione della sicurezza consisterà nel monitoraggio e nella registrazione delle Reazione Avverse (ADR) e delle Reazione Avverse Serie. La valutazione della sicurezza del trattamento consisterà nel monitoraggio e nella registrazione degli eventi avversi, degli eventi avversi seri, degli esami di laboratorio e nella misurazione dei segni vitali.

Eventi avversi

Le informazioni relative a tutti gli eventi avversi, sia quelli riferiti spontaneamente dal soggetto, sia quelli riscontrati dallo Sperimentatore a seguito di domande specifiche, che quelli evidenziati dall'esame fisico del paziente, da indagini di laboratorio od altro, saranno raccolti, registrati sulla CRF e seguiti come appropriato. Si definisce evento avverso ogni segno, sintomo o condizione clinica indesiderati che si verificano dopo l'inizio del trattamento somministrato, anche se non c'è relazione di causalità tra l'evento ed il trattamento. Il trattamento somministrato include il trattamento oggetto di valutazione ed il trattamento di confronto .

Le condizioni cliniche/malattie presenti già prima dell'inizio del trattamento somministrato sono considerate eventi avversi solo se peggiorano dopo l'inizio del trattamento somministrato. Occorre definire la raccolta sulla CRF degli eventi avversi e degli eventi avversi seri che si verificano prima dell'inizio del trattamento somministrato, ma dopo che il paziente ha firmato il consenso informato. Eventuali anomalie evidenziate dagli esami di laboratorio o da test costituiscono eventi avversi solo se causano segni o sintomi, se sono considerate rilevanti da un punto di vista clinico o se richiedono una terapia, e sono registrate nella CRF di seguito ai segni, sintomi od alla diagnosi associate.

Per quanto possibile, ogni evento avverso sarà descritto in termini di livello di severità (lieve, moderato, grave) (livelli 1 - 4).

Eventi Avversi Seri

Le informazioni relative a tutti gli eventi avversi seri saranno raccolte e registrate sul modulo di segnalazione degli Eventi Avversi Seri. Per garantire la sicurezza del paziente tutti gli eventi avversi seri devono essere segnalati (gli eventuali eventi avversi andranno comunicati entro 24 ore tramite mail al centro coordinatore) entro 24 ore da quando lo Sperimentatore ne viene a conoscenza.

Sono definiti Eventi Avversi Seri quegli eventi avversi che:

- risultano fatali;
- pongono il paziente in pericolo di vita;
- richiedono il ricovero del paziente o ne prolungano la degenza;
- comportano un'invalidità/incapacità significativa e persistente anche se non necessariamente permanente;
- causano un'anomalia congenita/difetto nel nascituro di pazienti in trattamento;
- sono significative dal punto di vista medico nel senso che possono danneggiare il paziente e richiedono un intervento medico o chirurgico per prevenire le situazioni sopra elencate.

Non sono considerati eventi avversi seri eventuali ospedalizzazioni per:

- trattamenti di routine o monitoraggio della condizione clinica oggetto di osservazione, non associati ad un peggioramento della condizione clinica stessa;
- trattamenti di elezione o programmati in precedenza per condizioni cliniche preesistenti che non sono correlate alla patologia oggetto di osservazione e che non hanno subito un peggioramento;
- cure generali (in ospedale od altri istituti) non associate ad alcun peggioramento delle condizioni cliniche generali;

- trattamenti di emergenza a livello ambulatoriale per eventi che non soddisfano la definizione di eventi avversi seri e che non comportano l'ingresso in ospedale.

Deve essere riportato anche ogni evento avverso serio che si verifichi dopo che il paziente ha fornito il consenso informato e fino a 24 mesi dopo l'ultima somministrazione del trattamento in studio.

Lo Sperimentatore deve compilare il modulo di segnalazione degli eventi avversi seri, valutare la relazione di causalità con il trattamento in studio ed inviare il modulo completato e firmato via mail o via fax (entro 24 ore al numero di fax 051/6364336 centro coordinatore dello studio).

Qualsiasi episodio ricorrente, complicazione o progressione di un evento già segnalato deve essere comunicato come follow-up di quell'evento.

Le informazioni di follow-up devono essere comunicate con una nuova scheda, specificando che si tratta di follow-up di un evento già segnalato ed indicando la data della avvenuta notifica iniziale.

Persone di riferimento

I numeri di telefono e fax delle persone di riferimento per la segnalazione degli Eventi Avversi Seri e delle Gravidanze sono riportati nell'Investigator Folder.

4. GESTIONE DEI DATI E ANALISI STATISTICA

4.1 Gestione dei dati

Il personale designato dallo Sperimentatore dovrà riportare le informazioni richieste dal protocollo sulle Schede Raccolta Dati (CRF).

4.2 Metodi statistici

L'analisi statistica sarà effettuata con SYSTAT, versione 11.0 (SPSS, Chicago, IL). Le differenze basali riguardo la demografia e le caratteristiche di trattamento dei pazienti saranno comparate usando rispettivamente il test chi-quadro (χ^2) e il test di Kruskal-Wallis¹⁰ per le covariate categoriali e continue. Le analisi saranno eseguite come da protocollo con il tempo dell'evento calcolato dal giorno della randomizzazione. I tassi di risposta (RR) saranno calcolati dividendo il numero di pazienti che risponderanno ad un determinato tempo e la popolazione totale dello studio (prevalenza).

Il tasso di risposta attuariale del "caso migliore" sarà calcolato utilizzando il metodo di Kaplan-Meier¹¹ e le differenze confrontate con il test logrank di Mantel-Cox¹². La prevalenza sarà calcolata usando il numero attuale dei pazienti visti ad una visita prestabilita di follow-up e con il test chi-quadro (χ^2) usato per confrontare le differenze tra i gruppi di trattamento. Dove appropriato, il

livello definito di significatività sarà modificato utilizzando il metodo di correzione di Bonferroni¹³ per confronti multipli.

La sopravvivenza libera da progressione dei sintomi (SPFS) sarà definita come la durata dell'intervallo di tempo trascorso in uno stato migliore o stabile. La sopravvivenza globale (OS) e la SPFS saranno calcolate con il metodo Kaplan-Meier¹¹.

L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia e il tasso di risposta delle due diverse schedule di EBRT palliativa valutate nello studio. I dati raccolti saranno raggruppati e riassunti rispetto alle variabili demografiche, alle caratteristiche basali ed alle valutazioni di efficacia e sicurezza. Le analisi esplorative saranno effettuate utilizzando statistiche descrittive. I dati saranno presentati sia per la popolazione intent-to-treat (ossia tutti i pazienti che sono stati sottoposti al trattamento in studio) che per la popolazione per-protocol (ossia tutti i pazienti che hanno completato lo studio senza violazioni maggiori del protocollo).

Le valutazioni di sicurezza saranno basate principalmente sulla frequenza degli eventi avversi, includendo tutti gli eventi avversi seri. Gli eventi avversi saranno riassunti presentando per ogni gruppo di trattamento il numero e la percentuale di pazienti che hanno avuto un qualsiasi evento avverso, un evento avverso in uno specifico apparato dell'organismo ed uno specifico evento avverso. Ogni altra informazione raccolta (per esempio la gravità o la relazione con il farmaco di studio) sarà codificata come appropriato.

Saranno inoltre prodotte liste analitiche che riportano informazioni dettagliate relativamente a:

- pazienti che hanno interrotto lo studio e relativi motivi;
- pazienti che hanno interrotto lo studio per eventi avversi;
- pazienti che hanno avuto eventi avversi seri;
- pazienti con valori di esami di laboratorio fuori dai range predefiniti.

I dati di tutti i centri partecipanti a questo studio saranno accorpati in modo che un numero adeguato di pazienti sia disponibile per l'analisi.

29. Caratteristiche della casistica, trattamenti e malattie concomitanti

I dati relativi alle caratteristiche demografiche e basali ed alle osservazioni e misure di efficacia e sicurezza saranno opportunamente riassunti. Le caratteristiche di somministrazione della EBRT palliativa in studio e degli altri trattamenti concomitanti saranno riassunte, analogamente alle principali malattie concomitanti registrate all'ammissione in studio. Saranno inoltre listati i pazienti che hanno interrotto lo studio e descritti analiticamente i relativi motivi.

• **Valutazione dei risultati**

Lo scopo di questo studio è quello di confrontare l'efficacia di un regime di radioterapia accelerata ipofrazionata, con un frazionamento biquotidiano in due giorni consecutivi, la risposta al sintomo e la sopravvivenza libera dai sintomi rispetto al “gold standard” nel trattamento palliativo dei tumori avanzati della testa e del collo.

- I pazienti saranno classificati in base a performance status ECOG (allegato I);
- La tossicità acuta e tardiva sarà valutata secondo la scala RTOG-EORTC¹⁴, (allegato II);
- La qualità di vita sarà valutata in base al questionario EORTC QLQ-C15-PAL (allegato III);
- Una scala categoriale (CS) a 4 punti – assenza di dolore, dolore lieve, dolore moderato o dolore severo – e la scala analogica visiva da 10 cm (VAS)¹⁵ saranno usate per misurare l'intensità del dolore*.

Il dolore* sarà inoltre valutato tramite scale categoriali (CS) a 4 punti in termini di:

5. frequenza – assenza di dolore, dolore occasionale, dolore intermittente, dolore costante;
6. assunzione di terapia analgesica – il paziente non assume analgesici, assume analgesici non oppiacei, assume oppiacei minori, assume oppiacei maggiori;
7. frequenza di assunzione della terapia analgesica – nessuna assunzione, meno di una volta al giorno, una volta al giorno, due o più volte al giorno.

Per la conversione dei dosaggi degli oppioidi si rimanda all'allegato IV¹⁶.

- Per rendere omogenei e confrontabili i dati sulla valutazione del dolore* saranno calcolati il PAIN SCORE (intensità dolore x frequenza dolore) e il DRUG SCORE (intensità terapia antalgica x frequenza terapia antalgica);

I pazienti saranno valutati al momento della randomizzazione (valutazione basale – CRF Scheda 2), durante il trattamento (CRF Scheda 3) e a 1, 2, 3, 6 e 12 mesi dopo la randomizzazione (CRF Scheda 4);

- Una risposta completa (CR) sarà definita dall'assenza del sintomo sulla CS. Una risposta sintomatologica parziale (PR) sarà definita da un miglioramento di almeno una categoria sulla scala CS (ad esempio da sintomo moderato a sintomo lieve). Nessuna risposta (NR) sarà definita dalla assenza di cambiamenti delle categorie dei sintomi sulla scala CS;
- Per la valutazione del dolore* sulla scala VAS, una RC sarà definita dall'assenza del sintomo dolore. Una risposta parziale sarà definita da una riduzione di almeno 10 mm del punteggio ottenuto sulla scala VAS, mentre nessuna risposta sarà definita da una modifica inferiore ai 10 mm sulla scala VAS;
- La valutazione del dolore* sarà inoltre ottenuta tramite PAIN SCORE e DRUG SCORE: CR sarà definita come la totale assenza di dolore e terapia antalgica. PR sarà definita come un

miglioramento di almeno uno dei due score. La progressione del dolore (PD) sarà definita come aumento di almeno uno dei due score;

- La valutazione di altri sintomi correlati alla malattia neoplastica (esempio disfagia e disfonia) sarà ottenuta mediante il questionario FACT-H&N versione 4 - modificato (allegato V).

* a livello delle aree radiotrattate.

• Dimensione del campione¹

Proponiamo un trial di non inferiorità, randomizzato e controllato. Lo studio si configurerà come interventistico senza medicinale, multicentrico e spontaneo. La randomizzazione avverrà in aperto con rapporto 1:1.

Sulla base della letteratura ci attendiamo che il 65% dei pazienti trattati con trattamento standard (braccio di controllo) mostrerà una risposta sul sintomo^{7,17,18}. La percentuale di risposte ipotizzata per il trattamento sperimentale è pari al 78% (120% del valore atteso con trattamento standard). La soglia di non inferiorità per lo studio è fissata al 52% di risposte sul sintomo (80% del valore atteso con trattamento standard). Sulla base di questi assunti, sarebbe necessario reclutare 74 pazienti per studiare l'effetto ipotizzato con una potenza dell'80% (errore beta = 0.2) ed un errore alfa ad una coda di 0,05. Ipotizzando un *attrition rate* pari al 10% (tasso ipotizzato sulla base dell'esperienza del centro), la popolazione finale da reclutare è fissata a 82 pazienti¹⁹.

¹ Nota al paragrafo “Dimensione del campione”

Il calcolo di potenza è stato eseguito utilizzando la formula (Blackwelder, 1982):

$$n = f(\alpha, \beta) \times [\pi_s \times (100 - \pi_s) + \pi_e \times (100 - \pi_e)] / (\pi_s - \pi_e - d)^2$$

dove π_s e π_e sono la vera percentuale di successi nel trattamento standard ed in quello sperimentale e

$$f(\alpha, \beta) = [\Phi^{-1}(\alpha) + \Phi^{-1}(\beta)]^2$$

(Φ^{-1} è la funzione di distribuzione cumulativa di una normale standardizzata).

5. Procedure amministrative

Norme di Buona Pratica Clinica

Questo studio sarà condotto in accordo ai principi della Good Clinical Practice [ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996 Directive 91/507/EEC; D.M. 15.7.1997], alla

dichiarazione di Helsinki ed alle normative nazionali in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche. Lo sperimentatore, firmando il protocollo, acconsente ad aderire alle procedure ed alle istruzioni in esso contenute ed a svolgere lo studio secondo GCP, la Dichiarazione di Helsinki e le normative nazionali che disciplinano le sperimentazioni cliniche.

Emendamenti al protocollo o ogni altra modifica alla conduzione dello studio

Qualunque modifica al protocollo sarà apportata sotto forma di emendamento. Non sono permesse modifiche al protocollo durante il periodo di studio. Ogni modifica imprevista nella conduzione dello studio sarà registrata nel "Clinical Study Report".

Comitato etico e consenso informato

Il protocollo di studio, ogni emendamento del protocollo, il consenso informato ed ogni altra informazione per i pazienti dovranno essere approvati dal Comitato Etico.

Per quanto concerne gli emendamenti, lo Sperimentatore può subito applicarli previa comunicazione scritta al Comitato Etico, senza aspettare l'approvazione del Comitato Etico, qualora sia in gioco la sicurezza dei pazienti partecipanti allo studio. Inoltre, se lo Sperimentatore ritiene che per ragioni di sicurezza dei pazienti sia necessario apportare immediatamente una modifica al protocollo, deve metterne a conoscenza il Comitato Etico del centro entro 10 giorni lavorativi.

Per partecipare allo studio ogni paziente dovrà fornire il consenso informato scritto (vedi anche paragrafo 3.2 - Popolazione dello studio).

Archivio della documentazione

Lo Sperimentatore è responsabile dell'archiviazione e conservazione dei documenti essenziali dello studio, prima, durante la conduzione e dopo il completamento o l'interruzione dello studio stesso, in accordo a quanto/e per il tempo previsto dalla normativa vigente e dalle GCP.

I dati raccolti sulla CRF saranno in forma rigorosamente anonima ed il soggetto sarà identificato unicamente con un numero e con le iniziali.

Lo Sperimentatore dovrà conservare i dati originali del paziente (ad es. informazioni demografiche e mediche, dati di laboratorio, elettrocardiogrammi etc.) ed una copia del consenso informato scritto firmato. Per alcuni dati può essere stabilito, prima che lo studio inizi, che vengano scritti direttamente sulla CRF, che quindi in questo caso fungerà da dato originale.

Ispezioni/Verifiche

Potranno essere condotte delle verifiche per assicurarsi che lo studio sia condotto in accordo al protocollo ed alle disposizioni normative applicabili (durante il suo svolgimento oppure dopo che lo studio si è completato). Se un'Autorità Regolatoria richiede un'ispezione, lo Sperimentatore dovrà subito informare il Comitato Etico.

Pubblicazione dei risultati

I risultati dello studio verranno resi noti entro 12 mesi dalla conclusione della sperimentazione.

Riservatezza e Confidenzialità

I documenti dello studio dovranno essere conservati in luogo sicuro per assicurare il mantenimento della confidenzialità e riservatezza e non potranno essere divulgati ad altri senza autorizzazione scritta da parte del Promotore tranne che nella misura necessaria per ottenere il consenso del paziente alla partecipazione allo studio.

Interruzione dello studio

Il Promotore si riserva la facoltà di interrompere lo studio nel rispetto del benessere dei pazienti.

Persone di riferimento

I numeri di telefono e fax delle persone di riferimento per la conduzione dello studio sono riportati nell'Investigator Folder fornito al centro.

BIBLIOGRAFIA

1. Lutz S, Chow E, Hoskin P. Radiation oncology in palliative care. 1st edition, Wiley-Blackwell 2013 p.127;
2. Finnegan TS, Bhatt NH, Shaughnessy JN, Perez C, Redman R, Silverman C, Bumpous J, Potts K, Dunlap NE. Cyclical hypofractionated radiotherapy technique for palliative treatment of locally advanced head and neck cancer: institutional experience and review of palliative regimens. J Community Support Oncol 2016;14:29-36;

3. Corry J, Peters LJ, Costa ID, Milner AD, Fawns H, Rischin D, Porceddu S. The 'QUAD SHOT'--a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2005;77:137-42;
4. Caravatta L, Padula GDA, Macchia G, Ferrandina G, Bonomo P, Deodato F, Massaccesi M, Mignogna S, Tambaro R, Rossi M, Flocco M, Scapati A, Scambia G, Pacelli F, Valentini V, Cellini N, Morganti AG. Short course Accelerated RadiatiON therapy (SHARON) in palliative treatment of advanced pelvic malignancies: a phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e627-631;
5. Ghoshal S, Chakraborty S, Moudgil N, Kaur M, Patel F D. QuadShot: A Short but Effective Schedule for Palliative Radiation for Head and Neck Carcinoma. *Indian J Palliat Care* 2009; 15:137-140;
6. Monnier L, Touboul E, Durdux C, Lang P, St Guily JL, Huguet F. Hypofractionated palliative radiotherapy for advanced head and neck cancer: the IHF2SQ regimen. *Head Neck* 2013;35:1683-8;
7. Chen AM, Vaughan A, Narayan S, Vijayakumar S. Palliative radiation therapy for head and neck cancer: toward an optimal fractionation scheme. *Head Neck* 2008;30:1586-91;
8. Caravatta L, Macchia G, Deodato F, Digesù C, Picardi V, Montoro C., Mignogna S, Travaglini C, Rossi M, Volpacchio G, Vaccarella MP, Buwenge M, Valentini V, Cellini N, Morganti AG. Radioterapia palliativa short course: risultati preliminari degli studi Sharon (Short course Accelerated RadiatiON therapy). *Tumori*, vol 8, N° 1 2009. Atti Congresso AIRO 2009, Bologna;
9. Joiner MC, Bentzen SM. Time-dose relationships: the linear-quadratic approach. In *Basic Clinical Radiobiology*. Steel GG Ed, 3rd edition, Arnold Publ., London, 2002, p 120;
10. Kruskal W, Wallis WA. "Use of ranks in one-criterion variance analysis". *Journal of the American Statistical Association* 1952;47: 583-621;
11. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimati

SHARON-BRAIN: Short course accelerated radiation therapy in palliative treatment of brain metastases: a randomized study

SHARON-ENCEFALO: Radioterapia ipofrazionata accelerata nel trattamento palliativo delle metastasi encefaliche: studio randomizzato

STUDIO INTERVENTISTICO SENZA MEDICINALE, RANDOMIZZATO 1:1 IN APERTO, MULTICENTRICO, DI PAZIENTI AFFETTI DA LESIONI METASTATICHE DELL'ENCEFALO: TRATTAMENTO RADIANTE IPOFRAZIONATO ACCELERATO

Codice del protocollo: RT-15-02

1. INTRODUZIONE

Le metastasi encefaliche rappresentano un problema clinico di difficile gestione. La QoL di questi pazienti è peggiorata da sintomi come stanchezza, cefalea, deficit cognitivi e motori, perdita della memoria, cambio di personalità, disturbi dell'equilibrio, vertigini, convulsioni, afasia/disfasia, disturbi visivi e/o uditivi, nausea e vomito¹. La radioterapia palliativa rappresenta in questi casi un'importante ed efficace opzione terapeutica^{2,3}.

In effetti, la EBRT palliativa è un trattamento efficace per migliorare i sintomi e di conseguenza migliorare la QoL di questi pazienti con cancro metastatico. Idealmente questo trattamento dovrebbe essere il più breve possibile per ridurre il disagio di questi malati. Infatti, la loro condizione clinica è spesso molto scadente.

Ad esempio, una durata del trattamento di due giorni, invece dei tradizionali trattamenti di due settimane (ad esempio 30 Gy in 10 frazioni), potrebbe ridurre problemi economici e logistici sia per i pazienti che per il sistema sanitario. Trattamenti molto brevi potrebbero anche promuovere

l'integrazione con la chemioterapia evitando l'interruzione del trattamento sistemico. Infine per i pazienti già ricoverati in Hospice o in lista d'attesa, questa tipologia di trattamento breve eviterebbe sia una lunga interruzione di questo tipo di assistenza, sia il ritardo dell'ammissione del paziente in Hospice.

Per erogare una dose clinicamente efficace in un breve periodo di tempo è necessario utilizzare regimi ipofrazionati. Tuttavia l'uso dell'ipofrazionamento potrebbe favorire l'insorgenza di effetti collaterali tardivi. Si deve riconoscere però, che il rischio della comparsa di effetti collaterali tardivi in pazienti trattati con finalità palliativa è limitato dalla relativamente breve aspettativa di vita. Questo rischio deve comunque essere considerato data la presenza di una pur limitata percentuale di pazienti lungo-sopravvivenenti. L'uso di un frazionamento biquotidiano riduce questo rischio. Infatti, un trattamento della durata di due giorni, con un frazionamento biquotidiano, è già stato utilizzato nel trattamento di neoplasie avanzate della pelvi e del testa-collo²⁻⁷.

Tuttavia, la somministrazione di dosi relativamente elevate in breve tempo rappresenta anche un trattamento accelerato. Il rischio principale della radioterapia accelerata è un aumento della tossicità acuta potenzialmente in grado di peggiorare la QoL dei pazienti e quindi di annullare l'obiettivo principale della radioterapia palliativa. Pertanto, per ottimizzare questo tipo di trattamento, è necessario valutare la dose massima somministrabile senza causare grave tossicità acuta.

Per queste ragioni è stato precedentemente pianificato uno studio per definire la dose massima tollerata (MDT) di un trattamento ipofrazionato accelerato per le metastasi dell'encefalo. La tollerabilità di questo trattamento è stata dimostrata per una dose massima di 18 Gy. Inoltre, i risultati di quest'esperienza dimostrano una buona efficacia di questo regime nel controllo dei sintomi⁸.

La EBRT erogata in 10 frazioni (30 Gy/10 fr) è considerata uno standard di trattamento per le metastasi sintomatiche dell'encefalo. La possibilità di ridurre la durata del trattamento da 2 settimane a 2 giorni, senza diminuire l'efficacia del trattamento, non è mai stata indagata in trials prospettici. Per questo motivo è stato disegnato uno studio volto a confrontare questo schema di trattamento abbreviato con uno schema di radioterapia palliativa più tradizionale.

3. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo primario dello studio:

confrontare l'efficacia in termini di risposta sul sintomo prodotta da un trattamento basato sull'erogazione di 4 frazioni in due giorni consecutivi rispetto al "gold standard".

Obiettivi secondari dello studio:

- valutare la tossicità acuta e tardiva causata dal trattamento;
- valutare la sopravvivenza libera dai sintomi.

3. PIANO DELLO STUDIO

3.1 Disegno dello studio

Lo studio è un trial di non inferiorità, randomizzato e controllato. Lo studio si configurerà come interventistico senza medicinale, multicentrico e spontaneo. La randomizzazione avverrà in aperto con randomizzazione 1:1. Lo studio prevede l'arruolamento di un totale di 108 pazienti suddivisi in due gruppi di 54 pazienti per ognuno dei due bracci di studio [braccio A: 18 Gy in 2 giorni; braccio B (gold standard): 30 Gy in 2 settimane].

Procedura di randomizzazione

Previo ottenimento del consenso informato saranno arruolati tutti i pazienti con diagnosi di metastasi encefalica/encefaliche, non suscettibile/i di trattamento radicale.

Per ogni paziente saranno considerate le seguenti variabili:

- sesso, età, performance status, istologia, sede e stadio del tumore (nel caso di metastasi plurime anche numero di lesioni);
- eventuali trattamenti precedenti (chemioterapia, chirurgia, etc.);
- sintomi pre-trattamento.

La randomizzazione avverrà presso il Centro Coordinatore. I dati utili alla randomizzazione verranno inviati dai Centri Partecipanti al Centro Coordinatore via posta elettronica. I pazienti saranno randomizzati dopo la verifica dei criteri di inclusione. La randomizzazione avverrà secondo una lista random generata dal computer.

3.2 Popolazione dello studio

Saranno presi in considerazione tutti i pazienti ambulatoriali, con malattia metastatica (unica o plurime metastasi) dell'encefalo non suscettibile di intervento con finalità radicale. La qualità della vita di questi pazienti può essere pesantemente peggiorata da sintomi come stanchezza, cefalea,

deficit cognitivi e motori, perdita della memoria, cambio di personalità, disturbi dell'equilibrio, vertigini, convulsioni, afasia/disfasia, disturbi visivi e/o uditivi, nausea e vomito. Riuscire a controllare i sintomi nel più breve tempo possibile e con il minor disagio per il paziente, costituisce l'end point principale di questo studio.

Criteri di inclusione

- pazienti con diagnosi di metastasi unica o plurime dell'encefalo (metastasi encefaliche da neoplasia polmonare, neoplasia della mammella, melanoma o altro);
- paziente non più suscettibile di intervento terapeutico con finalità radicale per malattia metastatica, malattia in stadio avanzato e/o scadute condizioni cliniche generali;
- pazienti di età ≥ 18 anni;
- ECOG 0-3;
- paziente sintomatico nella sede del trattamento (sintomi correlati alla malattia neoplastica);
- nessuna modifica delle terapie sintomatiche di supporto (es. terapia antiepilettica o antiedemigena) nell'ultima settimana;
- ottenimento del consenso informato.

Criteri di esclusione

- gravidanza o allattamento;
- non disponibile per il follow-up;
- presenza di patologie internistiche che controindichino il trattamento radioterapico esterno (patologie del sistema connettivo);
- comorbidità che nell'opinione del medico referente possano costituire un rischio per la partecipazione allo studio;
- precedente radioterapia nella stessa sede.

Assegnazione al trattamento sperimentale:

I pazienti saranno randomizzati ad uno dei due bracci (sperimentale o di controllo) con uguale probabilità (rapporto 1:1).

Si tratta quindi di uno studio di non inferiorità la cui ipotesi è la non inferiorità in termini di risposta dei sintomi del trattamento sperimentale rispetto al trattamento standard. La randomizzazione avverrà presso il Centro Coordinatore. I dati utili alla randomizzazione verranno inviati dai Centri Partecipanti al Centro Coordinatore via posta elettronica. I pazienti saranno randomizzati dopo la

verifica dei criteri di inclusione. La randomizzazione avverrà secondo una lista random generata dal computer.

Terapie concomitanti

Non sono presenti restrizioni all'utilizzo di farmaci concomitanti al trattamento radiante.

Tuttavia non è previsto l'uso di chemioterapia concomitante.

Interruzione del trattamento

Ogni paziente ha piena facoltà di interrompere la sua partecipazione allo studio in qualsiasi momento; inoltre, qualora si ritenga che sia di beneficio alla sua salute, la partecipazione del paziente allo studio potrà essere interrotta.

3.3 Aderenza al trattamento

Schema delle visite e delle valutazioni:

Visita di selezione (V-0)

Prima di iniziare ogni procedura specifica dello studio, il ricercatore dovrà ottenere dal paziente il consenso informato firmato. Le valutazioni di selezione comprendono :

- età, sesso, performance status;
- sede, istologia, numero di lesioni in caso di metastasi multiple;
- precedente chemioterapia e/o chirurgia;
- sintomi causati dalla/e metastasi dell'encefalo.

Visite di successive (V-1, V-2, V-3)

Successivamente le visite in corso di trattamento si svolgeranno secondo la seguente modalità:

Gruppo A (trattamento sperimentale):

- V-1 il primo giorno di trattamento;
- V-2 il secondo giorno di trattamento.

Gruppo B (trattamento gold standard):

- V-1 il primo giorno di trattamento;
- V-2 visita a metà trattamento;

- V-3 visita di fine trattamento.

Per entrambi i gruppi seguiranno visite di follow-up come da CRF mediante visita, contatto telefonico o mail.

3.4 INTERVENTO TERAPEUTICO

3.4.1 Intervento sperimentale

I pazienti saranno trattati con EBRT 3D conformazionale con tecnica a campi multipli che sarà somministrata con acceleratore lineare con fasci di fotoni di energia ≥ 6 MV. Sarà utilizzato per la pianificazione un apparecchio TC-simulatore. I pazienti riceveranno 18 Gy (4,5 Gy per frazione) con sedute biquotidiane per due giorni consecutivi con un intervallo tra le due frazioni giornaliere di almeno 6-8 ore. Le considerazioni sulle complicanze tardive attese sono state eseguite in base al modello lineare-quadratico (rapporto α/β : 3); l'equivalente di 18 Gy in 4,5 Gy a frazione (EQD₂) rispetto al frazionamento convenzionale (2 Gy/frazione) è di 27,8 Gy⁹. Il CTV sarà definito come GTV (whole brain irradiation – irradiazione dell'encefalo in toto). Il PTV sarà definito come il CTV + 0,5 cm di margine in tutte le direzioni. Il riferimento della dose sarà eseguito secondo il report ICRU 50.

3.4.2 Intervento standard

I pazienti saranno trattati con EBRT 3D conformazionale con tecnica a campi multipli che sarà somministrata con acceleratore lineare con fasci di fotoni di energia ≥ 6 MV. Sarà utilizzato per la pianificazione un apparecchio TC-simulatore. I pazienti riceveranno 30 Gy (3 Gy per frazione, 1 frazione/die) per cinque giorni consecutivi in due settimane. Le considerazioni sulle complicanze tardive attese sono state eseguite basandosi sul modello lineare-quadratico (rapporto α/β : 3)⁹. In base a questa valutazione la dose di 30 Gy in 10 frazioni corrisponde ad una dose di 36,5 Gy per gli effetti tardivi. Il CTV sarà definito come GTV (whole brain irradiation – irradiazione dell'encefalo in toto). Il PTV sarà definito come il CTV + 0,5 cm di margine in tutte le direzioni. Il riferimento della dose sarà eseguito secondo il report ICRU 50.

3.5 Valutazione dei risultati

L'obiettivo primario dello studio è di confrontare l'efficacia in termini di risposta sul sintomo prodotta da un trattamento basato sull'erogazione di 4 frazioni in due giorni consecutivi rispetto al "gold standard". Gli obiettivi secondari dello studio sono: valutare la tossicità acuta e tardiva correlata al trattamento, la sopravvivenza libera dai sintomi e l'evoluzione del sintomo nel tempo.

3.6 Valutazioni di sicurezza

Lo studio è a carattere interventistico senza farmaco. I pazienti saranno trattati secondo quanto previsto dalla pratica clinica in accordo al giudizio del Medico ed alle informazioni riportate nella Scheda Tecnica di ogni singolo Prodotto delle terapie concomitanti eventualmente somministrate secondo pratica clinica. La valutazione della sicurezza consisterà nel monitoraggio e nella registrazione delle Reazione Avverse (ADR) e delle Reazione Avverse Serie. La valutazione della sicurezza del trattamento consisterà nel monitoraggio e nella registrazione degli eventi avversi, degli eventi avversi seri, degli esami di laboratorio e nella misurazione dei segni vitali.

Eventi avversi

Le informazioni relative a tutti gli eventi avversi, sia quelli riferiti spontaneamente dal soggetto, sia quelli riscontrati dallo Sperimentatore a seguito di domande specifiche, che quelli evidenziati dall'esame fisico del paziente, da indagini di laboratorio od altro, saranno raccolti, registrati sulla CRF e seguiti come appropriato. Si definisce evento avverso ogni segno, sintomo o condizione clinica indesiderati che si verificano dopo l'inizio del trattamento somministrato, anche se non c'è relazione di causalità tra l'evento ed il trattamento. Il trattamento somministrato include il trattamento oggetto di valutazione ed il trattamento di confronto.

Le condizioni cliniche/malattie presenti già prima dell'inizio del trattamento somministrato sono considerate eventi avversi solo se peggiorano dopo l'inizio del trattamento somministrato. Occorre definire la raccolta sulla CRF degli eventi avversi e degli eventi avversi seri che si verificano prima dell'inizio del trattamento somministrato, ma dopo che il paziente ha firmato il consenso informato. Eventuali anomalie evidenziate dagli esami di laboratorio o da test costituiscono eventi avversi solo se causano segni o sintomi, se sono considerate rilevanti da un punto di vista clinico o se richiedono una terapia, e sono registrate nella CRF di seguito ai segni, sintomi od alla diagnosi associate.

Per quanto possibile, ogni evento avverso sarà descritto in termini di livello di severità (lieve, moderato, grave) (livelli 1 - 4).

Eventi Avversi Seri

Le informazioni relative a tutti gli eventi avversi seri saranno raccolte e registrate sul modulo di segnalazione degli Eventi Avversi Seri. Per garantire la sicurezza del paziente tutti gli eventi avversi seri devono essere segnalati (gli eventuali eventi avversi andranno comunicati entro 24 ore tramite mail al centro coordinatore) entro 24 ore da quando lo Sperimentatore ne viene a conoscenza.

Sono definiti Eventi Avversi Seri quegli eventi avversi che:

- risultano fatali;
- pongono il paziente in pericolo di vita;
- richiedono il ricovero del paziente o ne prolungano la degenza;
- comportano un'invalidità/incapacità significativa e persistente anche se non necessariamente permanente;
- causano un'anomalia congenita/difetto nel nascituro di pazienti in trattamento;
- sono significative dal punto di vista medico nel senso che possono danneggiare il paziente e richiedono un intervento medico o chirurgico per prevenire le situazioni sopra elencate.

Non sono considerati eventi avversi seri eventuali ospedalizzazioni per:

- trattamenti di routine o monitoraggio della condizione clinica oggetto di osservazione, non associati ad un peggioramento della condizione clinica stessa;
- trattamenti di elezione o programmati in precedenza per condizioni cliniche preesistenti che non sono correlate alla patologia oggetto di osservazione e che non hanno subito un peggioramento;
- cure generali (in ospedale od altri istituti) non associate ad alcun peggioramento delle condizioni cliniche generali;
- trattamenti di emergenza a livello ambulatoriale per eventi che non soddisfano la definizione di eventi avversi seri e che non comportano l'ingresso in ospedale.

Deve essere riportato anche ogni evento avverso serio che si verifichi dopo che il paziente ha fornito il consenso informato e fino a 24 mesi dopo l'ultima somministrazione del trattamento in studio.

Lo Sperimentatore deve compilare il modulo di segnalazione degli eventi avversi seri, valutare la relazione di causalità con il trattamento in studio ed inviare il modulo completato e firmato via mail o via fax (entro 24 ore al numero di fax 051/6364336 centro coordinatore dello studio).

Qualsiasi episodio ricorrente, complicazione o progressione di un evento già segnalato deve essere comunicato come follow-up di quell'evento.

Le informazioni di follow-up devono essere comunicate con una nuova scheda, specificando che si tratta di follow-up di un evento già segnalato ed indicando la data della avvenuta notifica iniziale.

Persone di riferimento

I numeri di telefono e fax delle persone di riferimento per la segnalazione degli Eventi Avversi Seri e delle Gravidanze sono riportati nell'Investigator Folder.

4. GESTIONE DEI DATI E ANALISI STATISTICA

4.1 Gestione dei dati

Il personale designato dallo Sperimentatore dovrà riportare le informazioni richieste dal protocollo sulle Schede Raccolta Dati (CRF).

4.2 Metodi statistici

L'analisi statistica sarà effettuata con SYSTAT, versione 11.0 (SPSS, Chicago, IL). Le differenze basali riguardo la demografia e le caratteristiche di trattamento dei pazienti saranno comparate usando rispettivamente il test chi-quadro (χ^2) e il test di Kruskal-Wallis¹⁰ per le covariate categoriali e continue. Le analisi saranno eseguite come da protocollo con il tempo dell'evento calcolato dal giorno della randomizzazione. I tassi di risposta (RR) saranno calcolati dividendo il numero di pazienti che risponderanno ad un determinato tempo e la popolazione totale dello studio (prevalenza).

Il tasso di risposta attuariale del “caso migliore” sarà calcolato utilizzando il metodo di Kaplan-Meier¹¹ e le differenze confrontate con il test logrank di Mantel-Cox¹². La prevalenza sarà calcolata usando il numero attuale dei pazienti visti ad una visita prestabilita di follow-up e con il test chi-quadro (χ^2) usato per confrontare le differenze tra i gruppi di trattamento. Dove appropriato, il livello definito di significatività sarà modificato utilizzando il metodo di correzione di Bonferroni¹³ per confronti multipli.

La sopravvivenza libera da progressione dei sintomi (SPFS) sarà definita come la durata dell'intervallo di tempo trascorso in uno stato migliore o stabile. La sopravvivenza globale (OS) e la SPFS saranno calcolate con il metodo Kaplan-Meier¹¹.

L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia e il tasso di risposta delle due diverse schedule di EBRT palliativa valutate nello studio. I dati raccolti saranno raggruppati e riassunti rispetto alle variabili demografiche, alle caratteristiche basali ed alle valutazioni di efficacia e sicurezza. Le analisi esplorative saranno effettuate utilizzando statistiche descrittive. I dati saranno presentati sia per la popolazione intent-to-treat (ossia tutti i pazienti che sono stati sottoposti al trattamento in studio) che per la popolazione per-protocol (ossia tutti i pazienti che hanno completato lo studio senza violazioni maggiori del protocollo).

Le valutazioni di sicurezza saranno basate principalmente sulla frequenza degli eventi avversi, includendo tutti gli eventi avversi seri. Gli eventi avversi saranno riassunti presentando per ogni gruppo di trattamento il numero e la percentuale di pazienti che hanno avuto un qualsiasi evento avverso, un evento avverso in uno specifico apparato dell'organismo ed uno specifico evento

avverso. Ogni altra informazione raccolta (per esempio la gravità o la relazione con il farmaco di studio) sarà codificata come appropriato.

Saranno inoltre prodotte liste analitiche che riportano informazioni dettagliate relativamente a:

- pazienti che hanno interrotto lo studio e relativi motivi;
- pazienti che hanno interrotto lo studio per eventi avversi;
- pazienti che hanno avuto eventi avversi seri;
- pazienti con valori di esami di laboratorio fuori dai range predefiniti.

I dati di tutti i centri partecipanti a questo studio saranno accorpati in modo che un numero adeguato di pazienti sia disponibile per l'analisi.

30. Caratteristiche della casistica, trattamenti e malattie concomitanti

I dati relativi alle caratteristiche demografiche e basali ed alle osservazioni e misure di efficacia e sicurezza saranno opportunamente riassunti. Le caratteristiche di somministrazione della EBRT palliativa in studio e degli altri trattamenti concomitanti saranno riassunte, analogamente alle principali malattie concomitanti registrate all'ammissione in studio. Saranno inoltre listati i pazienti che hanno interrotto lo studio e descritti analiticamente i relativi motivi.

• Valutazione dei risultati

Lo scopo di questo studio è quello di confrontare l'efficacia di un regime di radioterapia accelerata ipofrazionata, con un frazionamento biquotidiano in due giorni consecutivi, la risposta al sintomo e la sopravvivenza libera dai sintomi rispetto al "gold standard" nel trattamento palliativo delle metastasi encefaliche.

- I pazienti saranno classificati in base a performance status ECOG (allegato I);
- La tossicità acuta e tardiva sarà valutata secondo la scala RTOG-EORTC¹⁴, (allegato II);
- La qualità di vita sarà valutata in base al questionario EORTC QLQ-C15-PAL (allegato III);
- Una scala categoriale (CS) a 4 punti – assenza di dolore, dolore lieve, dolore moderato o dolore severo – e la scala analogica visiva da 10 cm (VAS)¹⁵ saranno usate per misurare l'intensità del dolore*.

Il dolore* sarà inoltre valutato tramite scale categoriali (CS) a 4 punti in termini di:

8. frequenza – assenza di dolore, dolore occasionale, dolore intermittente, dolore costante;
9. assunzione di terapia analgesica – il paziente non assume analgesici, assume analgesici non-oppiacei, assume oppiacei minori, assume oppiacei maggiori;
10. frequenza di assunzione della terapia analgesica – nessuna assunzione, meno di una volta al

giorno, una volta al giorno, due o più volte al giorno.

Per la conversione dei dosaggi degli oppioidi si rimanda all'allegato IV¹⁶.

- Per rendere omogenei e confrontabili i dati sulla valutazione del dolore* saranno calcolati il PAIN SCORE (intensità dolore x frequenza dolore) e il DRUG SCORE (intensità terapia antalgica x frequenza terapia antalgica);

I pazienti saranno valutati al momento della randomizzazione (valutazione basale – CRF Scheda 2), durante il trattamento (CRF Scheda 3) e a 1, 2, 3, 6 e 12 mesi dopo la randomizzazione (CRF Scheda 4);

- Una risposta completa (CR) sarà definita dall'assenza del sintomo sulla CS. Una risposta sintomatologica parziale (PR) sarà definita da un miglioramento di almeno una categoria sulla scala CS (ad esempio da sintomo moderato a sintomo lieve). Nessuna risposta (NR) sarà definita dalla assenza di cambiamenti delle categorie dei sintomi sulla scala CS;
- Per la valutazione del dolore* sulla scala VAS, una RC sarà definita dall'assenza del sintomo dolore. Una risposta parziale sarà definita da una riduzione di almeno 10 mm del punteggio ottenuto sulla scala VAS, mentre nessuna risposta sarà definita da una modifica inferiore ai 10 mm sulla scala VAS;
- La valutazione del dolore* sarà inoltre ottenuta tramite PAIN SCORE e DRUG SCORE: CR sarà definita come la totale assenza di dolore e terapia antalgica. PR sarà definita come un miglioramento di almeno uno dei due score. La progressione del dolore (PD) sarà definita come aumento di almeno uno dei due score.

* a livello dell'area radiotrattata.

• **Dimensione del campione¹**

Proponiamo un trial di non inferiorità, randomizzato e controllato. Lo studio si configurerà come interventistico senza medicinale, multicentrico e spontaneo. La randomizzazione avverrà in aperto con rapporto 1:1.

Sulla base della letteratura ci attendiamo che il 50% dei pazienti trattati con trattamento standard (braccio di controllo) mostrerà una risposta sul sintomo^{17,18}. La percentuale di risposte ipotizzata per il trattamento sperimentale è pari al 65% (130% del valore atteso con trattamento standard)¹⁹. La soglia di non inferiorità per lo studio è fissata al 40% di risposte sul sintomo (80% del valore atteso con trattamento standard). Sulla base di questi assunti, sarebbe necessario reclutare 96 pazienti per studiare l'effetto ipotizzato con una potenza dell'80% (errore beta = 0.2) ed un errore alfa ad una

coda di 0,05. Ipotizzando un *attrition rate* pari al 10% (tasso ipotizzato sulla base dell'esperienza del centro), la popolazione finale da reclutare è fissata a 108 pazienti²⁰.

¹ Nota al paragrafo "Dimensione del campione"

Il calcolo di potenza è stato eseguito utilizzando la formula (Blackwelder, 1982):

$$n = f(\alpha, \beta) \times [\pi_s \times (100 - \pi_e) + \pi_e \times (100 - \pi_s)] / (\pi_s - \pi_e - d)^2$$

dove π_s e π_e sono la vera percentuale di successi nel trattamento standard ed in quello sperimentale e

$$f(\alpha, \beta) = [\Phi^{-1}(\alpha) + \Phi^{-1}(\beta)]^2$$

(Φ^{-1} è la funzione di distribuzione cumulativa di una normale standardizzata).

5. Procedure amministrative

Norme di Buona Pratica Clinica

Questo studio sarà condotto in accordo ai principi della Good Clinical Practice [ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996 Directive 91/507/EEC; D.M. 15.7.1997], alla dichiarazione di Helsinki ed alle normative nazionali in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche. Lo sperimentatore, firmando il protocollo, acconsente ad aderire alle procedure ed alle istruzioni in esso contenute ed a svolgere lo studio secondo GCP, la Dichiarazione di Helsinki e le normative nazionali che disciplinano le sperimentazioni cliniche.

Emendamenti al protocollo o ogni altra modifica alla conduzione dello studio

Qualunque modifica al protocollo sarà apportata sotto forma di emendamento. Non sono permesse modifiche al protocollo durante il periodo di studio. Ogni modifica imprevista nella conduzione dello studio sarà registrata nel "Clinical Study Report".

Comitato etico e consenso informato

Il protocollo di studio, ogni emendamento del protocollo, il consenso informato ed ogni altra informazione per i pazienti dovranno essere approvati dal Comitato Etico.

Per quanto concerne gli emendamenti, lo Sperimentatore può subito applicarli previa comunicazione scritta al Comitato Etico, senza aspettare l'approvazione del Comitato Etico, qualora sia in gioco la sicurezza dei pazienti partecipanti allo studio. Inoltre, se lo Sperimentatore ritiene che per ragioni di sicurezza dei pazienti sia necessario apportare immediatamente una modifica al protocollo, deve metterne a conoscenza il Comitato Etico del centro entro 10 giorni lavorativi.

Per partecipare allo studio ogni paziente dovrà fornire il consenso informato scritto (vedi anche paragrafo 3.2 - Popolazione dello studio).

Archivio della documentazione

Lo Sperimentatore è responsabile dell'archiviazione e conservazione dei documenti essenziali dello studio, prima, durante la conduzione e dopo il completamento o l'interruzione dello studio stesso, in accordo a quanto/e per il tempo previsto dalla normativa vigente e dalle GCP.

I dati raccolti sulla CRF saranno in forma rigorosamente anonima ed il soggetto sarà identificato unicamente con un numero e con le iniziali.

Lo Sperimentatore dovrà conservare i dati originali del paziente (ad es. informazioni demografiche e mediche, dati di laboratorio, elettrocardiogrammi etc.) ed una copia del consenso informato scritto firmato. Per alcuni dati può essere stabilito, prima che lo studio inizi, che vengano scritti direttamente sulla CRF, che quindi in questo caso fungerà da dato originale.

Ispezioni/Verifiche

Potranno essere condotte delle verifiche per assicurarsi che lo studio sia condotto in accordo al protocollo ed alle disposizioni normative applicabili (durante il suo svolgimento oppure dopo che lo studio si è completato). Se un'Autorità Regolatoria richiede un'ispezione, lo Sperimentatore dovrà subito informare il Comitato Etico.

Pubblicazione dei risultati

I risultati dello studio verranno resi noti entro 12 mesi dalla conclusione della sperimentazione.

Riservatezza e Confidenzialità

I documenti dello studio dovranno essere conservati in luogo sicuro per assicurare il mantenimento della confidenzialità e riservatezza e non potranno essere divulgati ad altri senza autorizzazione scritta da parte del Promotore tranne che nella misura necessaria per ottenere il consenso del paziente alla partecipazione allo studio.

Interruzione dello studio

Il Promotore si riserva la facoltà di interrompere lo studio nel rispetto del benessere dei pazienti.

Persone di riferimento

I numeri di telefono e fax delle persone di riferimento per la conduzione dello studio sono riportati nell'Investigator Folder fornito al centro

BIBLIOGRAFIA

1. Lutz S, Chow E, Hoskin P. Radiation oncology in palliative care. 1st edition, Wiley-Blackwell 2013 p.127;
2. Finnegan TS, Bhatt NH, Shaughnessy JN, Perez C, Redman R, Silverman C, Bumpous J, Potts K, Dunlap NE. Cyclical hypofractionated radiotherapy technique for palliative treatment of locally advanced head and neck cancer: institutional experience and review of palliative regimens. *J Community Support Oncol* 2016;14:29-36;
3. Corry J, Peters LJ, Costa ID, Milner AD, Fawns H, Rischin D, Porceddu S. The 'QUAD SHOT' - a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2005;77:137-42;
4. Caravatta L, Padula GDA, Macchia G, Ferrandina G, Bonomo P, Deodato F, Massacesi M, Mignogna S, Tambaro R, Rossi M, Flocco M, Scapati A, Scambia G, Pacelli F, Valentini V, Cellini N, Morganti AG. SHort course Accelerated RadiatiON therapy (SHARON) in palliative treatment of advanced pelvic malignancies: a phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e627-631;
5. Ghoshal S, Chakraborty S, Moudgil N, Kaur M, Patel F D. QuadShot: A Short but Effective Schedule for Palliative Radiation for Head and Neck Carcinoma. *Indian J Palliat Care* 2009; 15:137–140;
6. Monnier L, Touboul E, Durdux C, Lang P, St Guily JL, Huguet F. Hypofractionated palliative radiotherapy for advanced head and neck cancer: the IHF2SQ regimen. *Head Neck* 2013;35:1683-8;
7. Chen AM, Vaughan A, Narayan S, Vijayakumar S. Palliative radiation therapy for head and neck cancer: toward an optimal fractionation scheme. *Head Neck* 2008;30:1586-91;
8. Caravatta L, Macchia G, Deodato F, Digesù C, Picardi V, Montoro C., Mignogna S, Travaglini C, Rossi M, Volpacchio G, Vaccarella MP, Buwenge M, Valentini V, Cellini N, Morganti AG. Radioterapia palliativa short course: risultati preliminari degli studi Sharon (Short course Accelerated RadiatiON therapy). *Tumori*, vol 8, N° 1 2009. Atti Congresso AIRO 2009, Bologna;
9. Joiner MC, Bentzen SM. Time-dose relationships: the linear-quadratic approach. In *Basic Clinical Radiobiology*. Steel GG Ed, 3rd edition, Arnold Publ., London, 2002, p 120;
10. Kruskal W, Wallis WA. "Use of ranks in one-criterion variance analysis". *Journal of the American Statistical Association* 1952;47: 583–621;
11. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 1958;53:457–481;
12. Peto R, Peto J. Asymptotically efficient rank invariant procedures. *J R Stat Soc* 1972;135:185-207;

13. Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ* 1995;310:170;
14. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-1346;
15. Ohnhaus EE, Adler R. Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale. *Pain* 1975;1:379-84;
16. Caraceni A. et al. Use of opioid analgesic in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13:e58-68;
17. Pease NJ, Edwards A, Moss LJ. Effectiveness of whole brain radiotherapy in the treatment of brain metastases: a systematic review. *Palliat Med.* 2005;19:288-99;
18. Komosinska K, Kepka L, Niwinska A, Pietrzak L, Wierzchowski M, Tyc-Szczepaniak D, Kaczmarczyk A, Bujko K. Prospective evaluation of the palliative effect of whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases and poor performance status. *Acta Oncol.* 2010;49:382-8;
19. Caravatta L, Deodato F, Ferro M, Macchia G, Massaccesi M, Cilla S, Tambaro R, Mignogna S, Padula GD, Musacchio M, Flocco M, Cantore G, Scapati A, Bogale S, Balducci M, Valentini V, Cellini N, Morganti AG. Results of a phase II study of Short-course Accelerated Radiation Therapy (SHARON) for multiple brain metastases. *Am J Clin Oncol.* 2015;38:395-400.
20. Blackwelder WC. "Proving the null hypothesis" in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1982;3:345-53.