



Gruppo Oncologico Nord Ovest



Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle di Cuneo



INTERCEPTOR TRIAL

**INduction chemoThERapy followed by CEtuximab Plus definiTive radiOtheRapy
versus radiation plus cisplatin**

Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia radicale + cetuximab verso Chemio-
radioterapia nel carcinoma squamoso della testa-collo localmente avanzato (SCCHN).
Studio di fase III randomizzato.

N° EUDRACT: **2009-013402-14**

Sponsor:	G.O.N.O. – Gruppo Oncologico Nord-Ovest
Investigatore principale:	Dr. Marco Carlo Merlano
Co-Investigatore:	Dr.ssa I. Colantonio
e-mail:	colantonio.i@ospedale.cuneo.it
Responsabile del Gruppo di Lavoro di Oncologia	Dr. Marco Benasso
Responsabili del Gruppo di Lavoro di Radioterapia	Prof. Umberto Ricardi Prof. Renzo Corvò
Responsabile del Gruppo di Lavoro di Chirurgia ORL	Dr. Raffaele Vitiello
Disegno dello Studio	Dr. Michele Andreuccetti
Centro Coordinatore	Oncologia Medica, A.S.O. S. Croce e Carle di Cuneo Referente: Dr.ssa I. Colantonio (Co-Investigatore) e-mail: colantonio.i@ospedale.cuneo.it

Disegno dello Studio	Dr. Michele Andreuccetti
Randomizzazione e-CRF Creator	Dr. Luca Boni - ITT Tel: 055/7947553 e-mail: luca.boni@ittumori.it
Centro Coordinatore Segreteria Scientifica, Data Management e Monitoraggio	Dr.ssa Silvia Violante Dr. Francesco Giurlanda Dr.ssa Paola Curcio Ufficio Sperimentazioni Cliniche Oncologia Medica, A.S.O. S. Croce e Carle di Cuneo Tel/fax: 0171/616738 e-mail: trials@ospedale.cuneo.it
Centri Partecipanti	Vedi lista allegata dei Centri partecipanti
Durata Studio	Lo studio verrà condotto a partire da settembre 2009 fino a 31 dicembre 2016. Il periodo di reclutamento sarà da settembre 2009 a 31 dicembre 2016.
Fase	III, randomizzato, multicentrico.
Obiettivi	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Primario</u>: <ul style="list-style-type: none"> - Sopravvivenza globale • <u>Secondario</u>: <ul style="list-style-type: none"> - Tossicità - Controllo loco-regionale - Sopravvivenza libera da malattia - Tasso di risposta
Razionale, Disegno dello Studio e Metodologia	<p>L'obiettivo di questo studio è di determinare se il cetuximab in combinazione con la radioterapia preceduti da chemioterapia di induzione (Braccio sperimentale – braccio A), possano essere superiori alla chemioradioterapia ritenuta standard (braccio di controllo – braccio B). (<i>RTOG regimen, Adelstein DJ J.Clin.Oncol. 2003;21:92-98</i>)</p> <p>Ragioni per la scelta della chemioterapia neoadiuvante nel braccio sperimentale</p> <p>Un punto chiave dello studio è l'inclusione della chemioterapia neo-adiuvante nel braccio A. Studi clinici controllati e meta analisi hanno dimostrato che:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ La chemioterapia neoadiuvante a base di platino migliora il trattamento loco-regionale (chirurgia e/o

	<p>radioterapia) (Pignon Lancet 2000)</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Il vantaggio ottenibile è inferiore a quello della chemioradioterapia (Pignon Lancet 2000) ma la tossicità è significativamente inferiore, e questo rende il trattamento neoadiuvante seguito da terapia locoregionale, un approccio facilmente eseguibile anche in Centri meno esperti.➤ Su queste basi, la chemioterapia neoadiuvante dovrebbe essere preferita tutte le volte in cui il trattamento chemioradioterapico non possa essere eseguito per condizioni cliniche del paziente o scarsa esperienza del Centro.➤ La combinazione docetaxel, platino e fluorouracile si è dimostrata superiore al classico regime cisplatino-fluorouracile, almeno nell'uso "neoadiuvante" (<i>Posner M et al, N Engl J Med 2007;357:1705-15; Vermorken J et al, N Engl J Med 2007;357:1695-704</i>) per cui deve essere considerata trattamento di scelta quando si voglia proporre una chemioterapia neoadiuvante. <p>Ragioni per la scelta del regime cetuximab + radioterapia nel braccio A</p> <p>L'aggiunta di cetuximab alla radioterapia (regime di Bonner) ha dimostrato un significativo vantaggio in termini di controllo locoregionale, tempo alla progressione e sopravvivenza globale. Va sottolineato che questo vantaggio è stato ottenuto senza alcun significativo incremento di tossicità, con mantenimento della stessa qualità di vita nei pazienti trattati con radioterapia +/- cetuximab. (RTOG regimen, Adelstein DJ J.Clin.Oncol. 2003;21:92-98).</p> <p>Ragioni per la scelta della chemioterapia neoadiuvante seguita dal regime di Bonner</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Esistono solide evidenze che la chemioterapia neoadiuvante non aumenta la tossicità indotta dalla successive radioterapia➤ Esistono chiare evidenze che la chemioterapia neoadiuvante a base di cisplatino seguita da radioterapia migliora la sopravvivenza rispetto alla sola radioterapia➤ Esistono evidenze egualmente forti che l'aggiunta del docetaxel alla combinazione cisplatino - fluorouracile come terapia neoadiuvante, migliora la sopravvivenza rispetto alla sola doppietta cisplatino - fluorouracile➤ E' stato dimostrato che l'aggiunta di cetuximab alla radioterapia migliora significativamente i risultati della sola radioterapia
--	--

Ragioni per la scelta del regime RTOG quale braccio di controllo (B)

- La combinazione di cisplatino ogni tre settimane e radioterapia convenzionale (regime RTOG), è considerata uno standard di cura accettabile per i tumori squamosi avanzati non resecabili della testa e collo.
- Sebbene un confronto diretto fra lo schema RTOG e differenti schemi di chemioradioterapia non siano disponibili, il primo è molto più diffuso di qualunque altro schema sulla base della generale impressione che questo possa essere gravato da una minore tossicità acuta e tardiva.

Il ruolo dell'espressione di EGFR e della presenza dei genomi HPV16 e 18 nei pazienti con neoplasia del distretto cervico-cefalico.

E' scientificamente provato che tumori di pazienti che presentano integrati gli oncogeni E6 ed E7 del papilloma virus umano (HPV) hanno un comportamento biologico distinto che risulta in una miglior prognosi, seppure il razionale biologico, il ruolo della determinazione quantitativa della integrazione e l'associazione con lo stato di p53 wild-type non siano ancora completamente chiariti.

In alcuni studi i tumori HPV positivi sono più frequenti nei pazienti giovani e sono associati ad un minore uso di alcol o di tabacco e a malattia avanzata, tutti questi noti fattori tumorigenici.

L'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) è un recettore tirosino-chinasico che attiva, dopo legame con il ligando, una serie di pathways di segnali intracellulari che sono importanti nella promozione e del mantenimento del fenotipo trasformato. Negli ultimi anni lo sviluppo di farmaci inibitori di EGFR, come il Cetuximab proposto nell'INTERCEPTOR, ha migliorato la prognosi dei pazienti che tale recettore over-esprimono nei loro tumori. Nei tumori del distretto cervico-cefalico numerosi studi sono stati svolti per valutare l'espressione di EGFR in immunohistochimica (IHC) ed il numero di copie del gene come predittori di risposta ai farmaci appena citati con risultati contraddittori.

Obiettivo secondario dello studio INTERCEPTOR presentato è di investigare l'effetto prognostico della positività ad HPV mediante metodiche di biologia molecolare e dell'espressione di EGFR in IHC nella coorte dei pazienti arruolati nello stesso protocollo, al fine di valutare se questi fattori possano contribuire alla prognosi e quanto questo sia indipendente dal trattamento ricevuto in protocollo.

Disegno dello studio (figura 1)

I pazienti ritenuti eleggibili randomizzati nel braccio sperimentale (braccio A) saranno trattati con chemioterapia neoadiuvante: docetaxel, cisplatino e fluorouracile ripetuti ogni 3 settimane, per tre volte.

Dopo la terapia d'induzione, i pazienti saranno trattati secondo il regime di Bonner.

I pazienti arruolati nel braccio di controllo (braccio B) saranno trattati secondo il regime RTOG.

La radioterapia, nel braccio sperimentale, deve iniziare entro 4 settimane dopo la fine dell'ultimo ciclo di chemioterapia.

La dose di carico di cetuximab deve essere somministrata una settimana prima dell'inizio della radioterapia.

Il trattamento radioterapico deve essere somministrato per 5 giorni alla settimana, tutte le settimane, fino al termine del trattamento.

Procedure:

Braccio A: tre cicli di chemioterapia di induzione secondo il seguente schema:

Docetaxel 75 mg/m² I.V. giorno 1

Cisplatino 75 mg/m² I.V. giorno 1

5-Fluorouracile 750 mg/m²/die I.C. giorni 1 → 4

Cicli ripetuti ogni 21 giorni.

Al termine dei 3 cicli di induzione, dopo un ulteriore intervallo di 21 giorni, seguirà trattamento integrato secondo lo schema Bonner:

Cetuximab 400 mg/m² una settimana prima dell'inizio della radioterapia.

Cetuximab 250 mg/m²/settimana concomitante a RT, frazionamento standard fino ad un minimo di 70 Gy cumulativi.

Braccio B: trattamento integrato chemio-radioterapico non preceduto da terapia di induzione.

Schema "RTOG": cisplatino 100 mg/m² giorni 1, 21, 42, concomitante a RT, frazionamento standard fino ad un minimo di 70 Gy cumulativi.

La somministrazione del cisplatino andrà iniziata il giorno di inizio della radioterapia e verrà somministrato prima della seduta di radioterapia. Ogni Centro potrà somministrare l'idratazione prevista dall'utilizzo del cisplatino secondo le proprie consuetudini.

La valutazione clinica dovrà avvenire:

- all'inizio dell'intero trattamento,
- all'inizio della radioterapia,

INTERCEPTOR TRIAL
Sinossi

	<ul style="list-style-type: none"> • ogni settimana all'inizio della radioterapia, • al termine dell'intero trattamento, • un mese dopo il termine del trattamento, • 3 mesi dopo il termine del trattamento. <p>Il periodo di follow-up, come sotto riportato, dovrà continuare fino alla progressione di malattia o fino al decesso o fino a 5 anni.</p>		
Schema somministrazione cetuximab	Trattamento	Dose di partenza in mg/m ²	Dose di mantenimento in mg/m ²
	cetuximab	400 alla prima infusione - la settimana precedente all'inizio della RT	250 settimanale - concomitante a RT fino all'ultima settimana di trattamento
Schema somministrazione chemioterapia neoadiuvante	<p>Dal giorno 1 al giorno 4, ogni 3 settimane, per 3 cicli</p> <p>docetaxel 75 mg/m² EV giorno 1</p> <p>cisplatino 75 mg/m² EV giorno 1</p> <p>5-FU 750 mg/m² EV in infusione continua giorni 1-4</p>		
Schema somministrazione CT concomitante a RT	<p>cisplatino, 100mg/m² ogni 3 settimane, per 3 volte, concomitante a RT, iniziando il giorno 1 del trattamento.</p>		
Schema somministrazione radioterapia	<p>I centri potranno scegliere quale approccio radioterapico utilizzare.</p> <p>Una volta scelto lo schema da utilizzare, tutti i pazienti trattati presso il centro dovranno essere trattati secondo il medesimo schema.</p> <p>Il disegno dello studio includerà la stratificazione per centro.</p> <p>La radioterapia conformazionale o la IMRT devono essere ritenute approccio preferenziale.</p> <p>Radioterapia standard:</p> <p>Dose minima di RT: 70 Gy cumulativi.</p>		

	<p>15. Condizioni psicologiche, familiari, sociali e geografiche che possano garantire l'aderenza al protocollo e al follow-up.</p> <p>Criteri di esclusione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Presenza di metastasi a distanza. 2. Neoplasia del rinofaringe WHO tipo II e III. 3. Intervento chirurgico, ad esclusione della biopsia diagnostica. 4. Precedente trattamento di tipo chemioterapico e/o radiante. 5. Condizioni generali che controindichino la somministrazione di chemio e radioterapia concomitante. 6. Anamnesi patologica positiva per IMA negli ultimi 6 mesi, cardiopatia in fase di scompenso, disturbi del ritmo che richiedano terapia medica. 7. Patologie infettive in atto. 8. Presenza di neuropatia sensoriale CTC grado 2 o superiore, ad eccezione delle sindromi dovute a interessamento di un nervo cranico da parte del tumore primitivo. 9. Anamnesi patologica positiva per neoplasie maligne, ad eccezione di: carcinoma in situ della cervice uterina, carcinoma squamo- o basocellulare della cute adeguatamente trattati e pregressa neoplasia maligna con un tempo libero da malattia > 5 anni e assenza di segni o sintomi di recidiva, escludendo tuttavia pazienti con pregresso carcinoma mammario e melanoma. 10. Gravidanza (controllo beta-HCG sierico) e allattamento.
Farmaci utilizzati	Tutti i farmaci utilizzati nello studio sono registrati in Italia nell'indicazione nella quale vengono utilizzati nel presente studio.
Durata del trattamento	<p>Il trattamento di induzione sarà eseguito in 10 settimane; la radioterapia deve essere continuata per un massimo di 8 settimane.</p> <p>I trattamenti che saranno proseguiti oltre questi limiti saranno considerati violazioni gravi al protocollo.</p>
Criteri per la valutazione di attività ed efficacia	<p><u>Criteri per la valutazione di attività ed efficacia</u></p> <p>Il tumore primitivo e lo stato linfonodale devono essere valutati per mezzo di TAC o RMN.</p> <p>L'esame radiografico del torace e l'ecografia epatica devono essere effettuati per la stadiazione di tutti i pazienti.</p>

	<p>LA TC-PET potrà essere utilizzata per l'esclusione di malattia metastatica, se clinicamente indicato.</p> <p>I medesimi esami strumentali utilizzati per la stadiazione della malattia, prima di iniziare il trattamento, dovranno essere utilizzati per le successive valutazioni (risposta al trattamento e successivo follow up).</p>
<p>Criteria per la valutazione della "safety"</p>	<p>Rilievo di eventi avversi, obiettività clinica, parametri vitali, esami di laboratorio, ECG, Rx torace.</p>
<p>Considerazioni statistiche</p>	<p>L'analisi di sopravvivenza globale, progression free survival e controllo loco-regionale verrà eseguita secondo il principio dell'Intention to Treat.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La valutazione di risposta al trattamento sarà effettuata con tecnica di imaging (TC o RMN purchè la stessa utilizzata al basale) a due mesi dal termine della radioterapia ed eventualmente ripetuto a 3 mesi nei casi dubbi. Le risposte verranno definite secondo la classificazione WHO in quanto i criteri RECIST risultano inadeguati nei tumori della testa-collo localmente avanzati. I risultati, in termini di risposte, ottenuti nei due bracci verranno comparati utilizzando il test X^2. - I pazienti usciti dallo studio per tossicità verranno considerati come "treatment failure" all'analisi dei risultati. - La sopravvivenza globale verrà analizzata secondo il metodo di Kaplan-Meyer. La sopravvivenza sarà calcolata come l'intervallo fra il primo giorno di trattamento e l'ultimo follow up o il decesso. I pazienti persi al follow up saranno monitorati attraverso controlli anagrafici. - L'intervallo libero da malattia verrà analizzato con il metodo di Kaplan-Meyer e sarà calcolato dal primo giorno di trattamento all'ultimo follow up o alla data di documentata progressione di malattia. <p>I pazienti persi al follow up, liberi da PD, verranno considerati come usciti dal protocollo, liberi da malattia, alla data dell'ultimo follow up.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definiamo come controllo loco-regionale l'intervallo di tempo fra il raggiungimento della risposta completa e la comparsa di una recidiva locale o l'ultimo follow up. <p>I pazienti persi al follow up, liberi da recidiva loco-regionale, verranno considerati come usciti dal protocollo, liberi da malattia, alla data dell'ultimo follow up.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La tossicità verrà valutata secondo i criteri NCI-CTC versione 3.0. La tossicità registrata nei due bracci di trattamento verrà comparata utilizzando il test X^2. <p><i>Dimensione del campione</i> (cfr protocollo di studio: CONSIDERAZIONI STATISTICHE 5.6.)</p>

INTERCEPTOR TRIAL
Sinossi

	Fissando la potenza dello studio all'80%, ed il livello di significatività al 5%, secondo il log-rank test si rende necessario l'arruolamento di 250 (+28 pazienti in considerazione di un drop-out del 10%) pazienti in tre anni, ed un successivo follow-up mediano di 30 mesi.
--	---

figura 1

Disegno dello studio	
Braccio A	Chemioterapia d'induzione:TCF (Vermorken, N Eng J Med 2007) Trattamento integrato (Bonner): RT + C-mab
Braccio B	RT + Cddp (RTOG, Adelstein, J Clin Oncol 2003)