

Studio “AMAROS”

SOMMARIO

Studio di fase III il cui principale obiettivo è dimostrare nelle pazienti con metastasi ai linfonodi ascellari, diagnosticate tramite biopsia con linfonodo sentinella, **equivalente controllo locoregionale con ridotta morbilità, se trattate con radioterapia ascellare invece che con dissezione dei linfonodi ascellari.**

Il secondo obiettivo consiste nel verificare se è possibile ottenere un adeguato controllo ascellare senza sottoporre alla dissezione ascellare le pazienti con linfonodo sentinella negativo.

Pazienti elegibili

Pazienti con un carcinoma invasivo della mammella operabile delle dimensioni di **più di 5mm e meno di 3 cm, senza linfonodi regionali clinicamente sospetti.** Le pazienti dovranno avere un agoaspirato o una agobiopsia che **dimostri un carcinoma della mammella invasivo unifocale** e dovranno essere idonee ad essere sottoposte ad entrambi i trattamenti.

Le pazienti verranno stratificate secondo il tipo di chirurgia (conservativa o mastectomia) e **saranno randomizzate tra dissezione ascellare completa e radioterapia dell'ascella.**

Le biopsie del linfonodo sentinella verranno eseguite con le tecniche combinate usando **la linfoscintigrafia preoperatoria con iniezione intra- o peritumorale di ^{99}Tc , iniezione immediatamente preoperatoria di Blue Dye, e ricerca del LS sia con la colorazione che con l'uso della sonda.**

Il congelatore del linfonodo sentinella è permesso, ma non raccomandato.

Tutte le pazienti saranno sottoposte ad ampia escissione o quadrantectomia del tumore primario o a mastectomia.

Obbiettivi

Il primo obiettivo è quello di **dimostrare l'equivalenza nel controllo locale delle due modalità di trattamento.**

L'endpoint primario è il tasso di recidiva ascellare a 5 anni.

Gli endpoint secondari nel gruppo con LS positivo sono l'analisi della funzionalità della spalla, la valutazione della qualità di vita e quella economica, così come il tasso di sopravvivenza libero da recidiva ascellare, il tasso di sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale. Infine verrà osservato l'intervallo libero da recidiva ascellare nel gruppo con LS negativo e paragonato con i controlli storici.

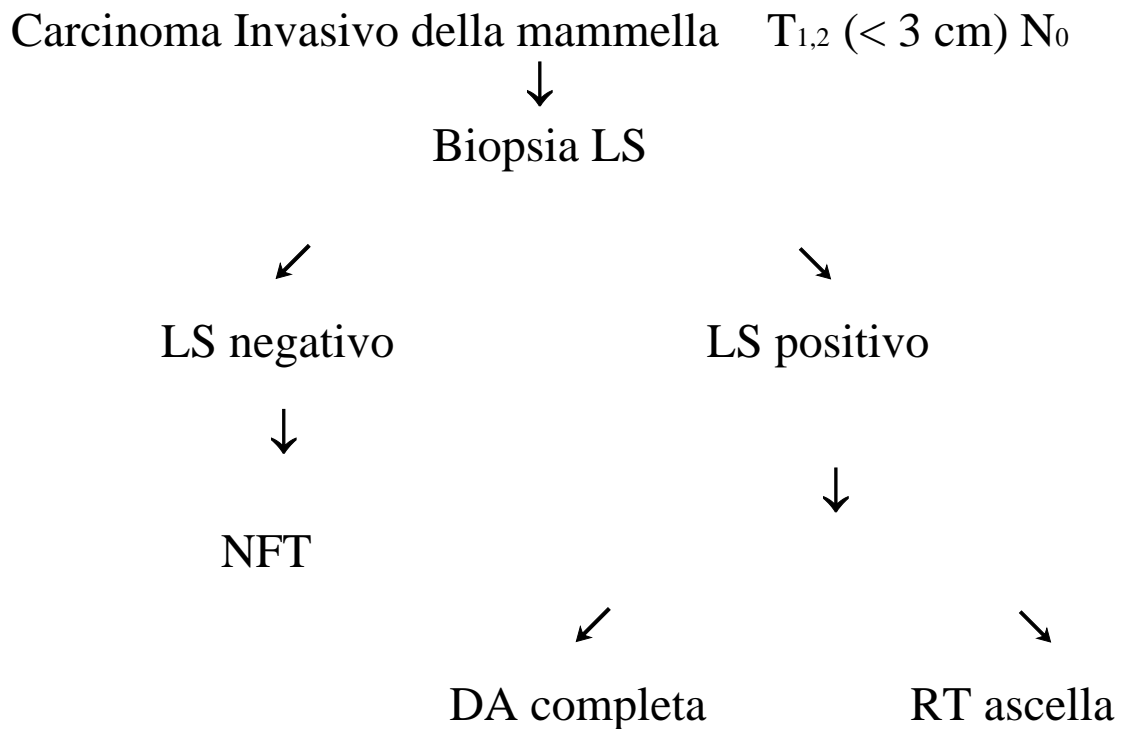
CRITERI DI SELEZIONE DELLE PAZIENTI

- ❖ Tumore invasivo della mammella dimostrato con core biopsy o “tripla diagnosi”: palpazione clinica concordante con la malignità, immagini (mammografia o ultrasuoni) citologico (FNA) positivo per tumore; è permessa la diagnosi con tumorectomia escissionale. Il tumore invasivo clinicamente occulto dovrebbe essere dimostrato istologicamente
- ❖ Tumore maggiore di 5 e minore di 30 mm nel suo diametro maggiore, misurato con mammografia o ultrasuoni, un unico sito tumorale (palpazione, mammografia o ecografia) in un sola mammella : è permesso il tumore invasivo unifocale bilaterale (la mammografia bilaterale è obbligatoria)
- ❖ linfonodi ascellari clinicamente negativi
- ❖ la paziente deve essere idonea ad essere sottoposta a ciascuno dei seguenti trattamenti: biopsia del LS, dissezione ascellare, chirurgia della mammella, radioterapia dell'ascella.
- ❖ prima della registrazione/randomizzazione deve essere ottenuto il consenso informato
- ❖ genere femminile
- ❖ assenza di qualunque condizione psicologica, familiare, sociale o geografica che possa ostacolare la partecipazione al protocollo e al follow-up
- ❖ assenza di malattia metastatica (non sono richiesti esami di routine: i sintomi dovrebbero essere studiati se indicato)
- ❖ nessun trattamento chirurgico o radioterapico precedente sull'ascella.
- ❖ nessun trattamento precedente per cancro, eccetto il Carcinoma basocellulare della pelle e il carcinoma in situ della cervice.
- ❖ assenza di gravidanza.

SCHEMA DEL TRIAL

Dopo la diagnosi di carcinoma invasivo della mammella le pazienti vengono randomizzate. **La randomizzazione viene effettuata prima della procedura del linfonodo sentinella.** La paziente saprà prima dell'intervento se sarà sottoposta alla dissezione ascellare completa o alla radioterapia, in caso di positività del linfonodo sentinella, o del congelatore o dell'istologico definitivo. Le pazienti con linfonodo sentinella negativo non avranno ulteriori trattamenti all'ascella e saranno sottoposte a follow up.

Outline



Se il linfonodo sentinella non viene individuato, le pazienti saranno sottoposte a dissezione ascellare completa. Queste pazienti saranno seguite come un quarto gruppo (ci si attende che siano tra il 5 e il 10% del totale)

VALUTAZIONE CLINICA, TESTS DI LABORATORIO E FOLLOW-UP

1. PRIMA DEL TRATTAMENTO

- Storia clinica , esame fisico (comprendente la circonferenza del braccio e la funzionalità della spalla) e descrizione delle anomalie dell'ascella e della mammella.
- Mammografia (bilaterale)
- Ecografia della mammella e dell'ascella (se indicato).
- FNA o core biopsy del tumore.
- Questionario sulla qualità di vita.

2. TRATTAMENTO

- **LINFOSCINTIGRAFIA:**
 - tipo di colloide, dose e volume
 - tecnica dell'immagine
 - numero degli hot spots
- **PROCEDURA CHIRURGICA:**
 - tipo di chirurgia della mammella
 - uso della sonda e del blue dye
 - numero dei linfonodi sentinella
 - tipo di dissezione ascellare (immediata/ritardata, livello)
 - ricostruzione
- **PATOLOGIA:**
 - colorazione H&E e IHC
 - referti sui linfonodi sentinella e sul tumore primitivo
- **RADIOTERAPIA:**
 - dose totale e frazionata dell'irradiazione dell'ascella
 - schedula
- **TERAPIA SISTEMICA ADIUVANTE:**
 - chemioterapia: schedula e dosaggio
 - terapia ormonale: tipo di terapia

3. DOPO LA FINE DEL TRATTAMENTO

Le pazienti verranno seguite almeno annualmente secondo le linee guida dell'istituzione. Le esigenze minime di follow-up per questo studio sono:

- Esame fisico annuale
- Mammografia annuale
- Valutazione della qualità di vita a 1,2,3 e 5 anni dall'intervento chirurgico per pazienti con LS positivo
- Circonferenza del braccio e funzionalità della spalla a 1,3 e 5 anni dopo la chirurgia per le pazienti con LS positivo
- Immagini tecniche per scoprire eventuali recidive /metastasi se indicato
- FNA/core biopsy se indicato
- Valutazione economica per pazienti con LS positivo

4. CRITERI DI VALUTAZIONE

L' end point principale è rappresentato dalla recidiva ascellare. Se si sospetta una recidiva regionale è necessario intraprendere ogni misura per confermare o smentire la diagnosi. La valutazione della qualità della vita, i test di funzionalità del braccio e l'edema verranno valutati, agli intervalli indicati, per tutte le pazienti. Verranno analizzate le differenze tra i diversi gruppi di studio.

Definizione di linfonodo sentinella positivo per tumore: ogni deposito tumorale nel linfonodo, e nei vasi linfatici afferenti ed efferenti è considerato come linfonodo sentinella positivo per tumore. I depositi tumorali possono presentarsi come cluster di cellule o cellule singole, ed essere riconosciuti in sezioni H&E e/o in sezioni colorate con IHC.

Diagnosi di recidiva al di fuori dell'ascella e della fossa infraclavicolare: per essere accettata devono essere positivi per la diagnosi di recidiva uno o più dei seguenti reperti:

- Istologia o citologia
- Esame autoptico

Definizione di recidiva ascellare: recidiva tumorale nei linfonodi che drenano il sito tumorale primitivo, cioè i linfonodi nell'ascella omolaterale, nella fossa infraclavicolare, nell'area interpettorale diagnosticata con FNA, core biopsy o biopsia chirurgica.

Definizione della data della recidiva ascellare: la data in cui una lesione clinicamente sospetta viene registrata per la prima volta nella cartella della paziente, purchè questa sia confermata poi come recidiva ascellare.

Definizione del tempo fino alla recidiva ascellare: il tempo trascorso tra la randomizzazione e la diagnosi di recidiva ascellare misurato in giorni.

Definizione di sopravvivenza libera da recidiva ascellare: il tempo intervallo tra la data della randomizzazione e la data del primo sospetto di recidiva ascellare o la data della morte, qualunque delle due si verifichi per prima, misurato in giorni. Le pazienti per quali non c'è dimostrazione di recidiva ascellare ma sono ancora vive, vengono censite alla data dell'ultimo follow-up.

Definizione della recidiva locale: questa comprende la recidiva, dopo la mastectomia, nella cute o nei tessuti molli della parete toracica compresa nell'area anatomica delimitata dalla linea sternale mediana, la clavicola, la linea ascellare posteriore e il margine costale o ogni tipo di carcinoma mammario nella mammella dopo terapia conservativa.

Definizione di metastasi a distanza: in questa definizione sono comprese le recidive in tutte le altre sedi e sono classificate come: categoria dei tessuti molli, categoria viscerale e metastasi osse.

Definizione di sopravvivenza libera da malattia: il tempo intervallo tra la data della randomizzazione e la progressione della malattia o la morte, qualunque delle due avvenga per prima, misurato in giorni. Se nessuna delle due viene osservata, la paziente viene censita alla data dell'ultimo follow-up.

Definizione della data di progressione della malattia: data nella quale una lesione clinicamente sospetta viene registrata per la prima volta nella cartella della paziente purchè la diagnosi venga confermata

Definizione di sopravvivenza: intervallo tra la data di randomizzazione e quella della morte. Le pazienti che sono ancora vive vengono censite alla data dell'ultimo follow up

Funzionalità della spalla

Il range di movimento della spalla omolaterale sarà paragonato al movimento della spalla controlaterale. Abduzione (range 0-180°), adduzione (range 0-40°), eso- (range 0-60°) ed endorotazione (range 0-95°), flessione (range 0-40) ed estensione (range 0-170) verranno registrate nei movimenti attivi della spalla da parte della paziente.....

SEGNALAZIONE DEGLI ADVERSE EVENTS

Definizione

Viene definito come Adverse event (AE) un evento medico sfavorevole che si verifica in un paziente sottoposto a ricerca clinica, in seguito alla somministrazione di un trattamento medico sperimentale senza correlazione causale.

Questo può comprendere ogni segno sfavorevole e inspiegabile (come un rash o un ingrossamento del fegato), o sintomi (come nausea o dolore toracico), reperti di laboratorio anomali (comprendenti tests ematici, radiografici) o una malattia transitoriamente associata con l'uso del trattamento allo studio.

Come Serious Adverse Event (SAE) viene definito ogni evento sfavorevole che si verifica a carico di un paziente, che sia considerata correlata o no al trattamento allo studio. Gli AE e le reazioni avverse ai farmaci che sono considerate come gravi (Serious) sono quelle che hanno come conseguenza :

- la morte
- un evento che ha messo in pericolo la vita
- ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione
- persistente o significativa inabilità
- anomalia congenita
- ogni altro evento medico importante (es. importanti reazioni avverse che non comportano pericolo di vita immediato o non portano a morte o all'ospedalizzazione ma possono mettere in pericolo il paziente o possono richiedere un intervento per evitare uno degli eventi sopra citati.