



**Dipartimento per la Tutela e la Salute della Donna e della Vita Nascente
Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma**

PRODOTTO: Cisplatino

STATO: Versione 1 DATE: 23/11/2011

TITOLO: Chirurgia e chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC) versus sola
Chirurgia nelle pazienti affette da prima recidiva platino sensibile di
carcinoma ovarico: studio multicentrico prospettico randomizzato.
Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) in Ovarian cancer
recurrence: Randomized trial on Survival Evaluation.

PROTOCOL ID: Mito 18 HORSE

ClinicalTrials.gov Identifier NCT 01539785



Confidential

This protocol contains confidential information belonging to Department of Oncology, Catholic University of Sacred Heart – Campobasso. Except as may be otherwise agreed to in writing, by accepting or reviewing these materials, you agree to hold such information in confidence and not to disclose it to others (except where required by applicable law) nor use it for unauthorized purposes. In the event of actual or suspected breach of this obligation, the principal investigator should be promptly notified.

Investigatore Principale

Prof. Giovanni Scambia, M.D.

Direttore del Dipartimento per la Tutela della salute della Donna e della Vita Nascente
Università Cattolica del Sacro Cuore-Roma
Tel:+39-06-30156279
Fax:+39-06-30157241
e-mail: clinicaltrials@rm.unicatt.it

Co-investigatori

Anna Fagotti, M.D., PhD

Unità Operativa di Ginecologia Oncologica
Dip.to Tutela della Salute della Donna e della Vita Nascente, del Bambino e dell'Adolescente
Università Cattolica del Sacro Cuore-Roma
Tel:+39-06-30156279 Fax:+39-06-30157241
e-mail: anna.fagotti@rm.unicatt.it

Francesco Fanfani, M.D.

Unità Operativa di Ginecologia Oncologica
Dip.to Tutela della Salute della Donna e della Vita Nascente, del Bambino e dell'Adolescente
Università Cattolica del Sacro Cuore-Roma
Tel:+39-06-30156279 Fax:+39-06-30157241
e-mail: francesco.fanfani@rm.unicatt.it

Barbara Costantini, M.D.

Unità Operativa di Ginecologia Oncologica
Dip.to Tutela della Salute della Donna e della Vita Nascente, del Bambino e dell'Adolescente
Università Cattolica del Sacro Cuore-Roma
Tel:+39-06-30156279 Fax:+39-06-30157241
e-mail: bacostantini@yahoo.it

Federica Perelli

Unità Operativa di Ginecologia Oncologica
Dip.to Tutela della Salute della Donna e della Vita Nascente, del Bambino e dell'Adolescente
Università Cattolica del Sacro Cuore-Roma
Tel:+39-06-30156279 Fax:+39-06-30157241
e-mail: federica.perelli@gmail.com

Study Coordinator

Dott.ssa Francesca Capobianco

Unità Operativa di Ginecologia Oncologica
Dip.to Tutela della Salute della Donna e della Vita Nascente, del Bambino e dell'Adolescente
Università Cattolica del Sacro Cuore-Roma
Tel:+39-06-30156279 Fax:+39-06-30157241
e-mail: ginecoll@rm.unicatt.it

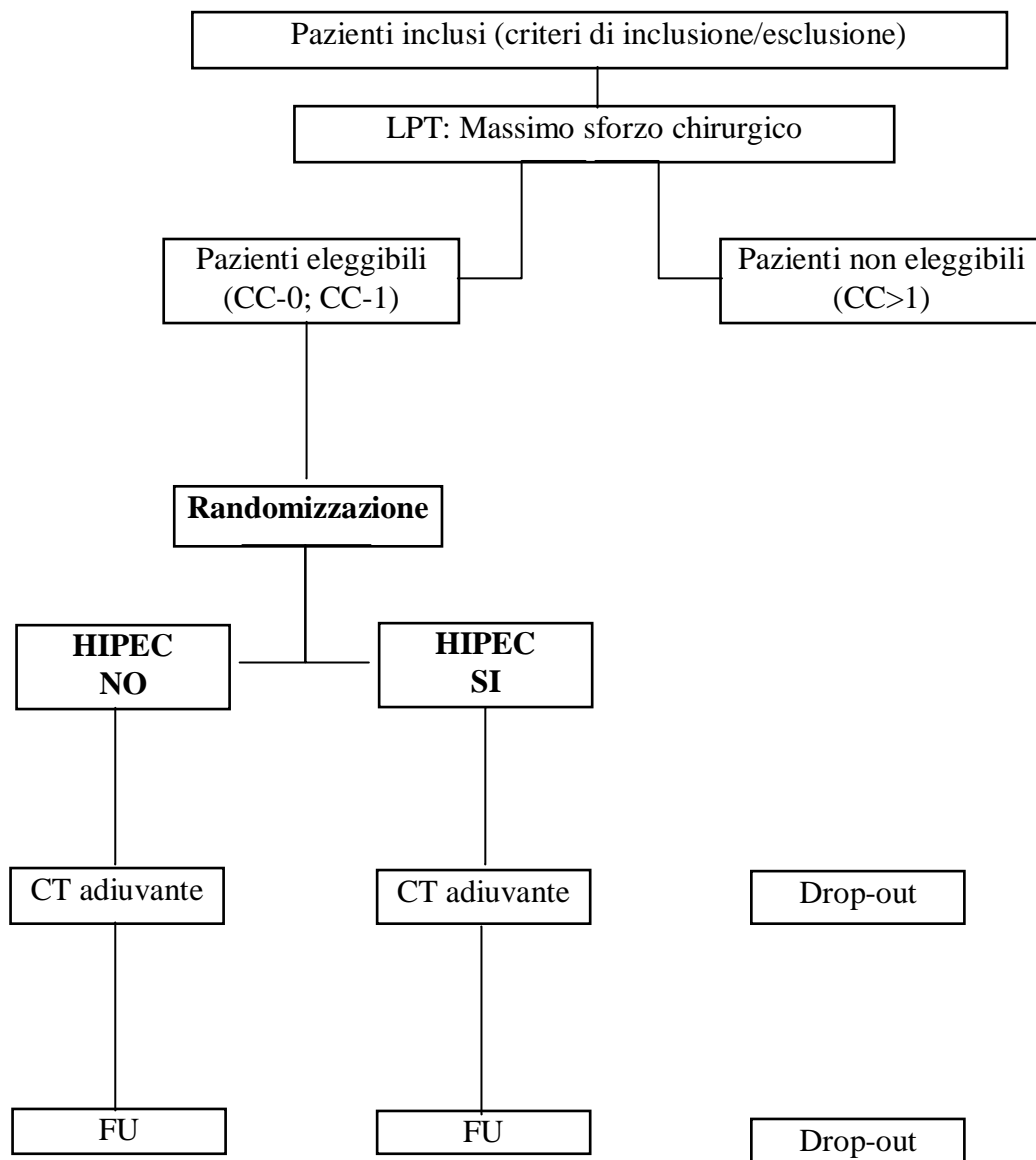
Sommario

1. Sinossi	4
2. Flow chart di Inclusione e Randomizzazione	5
3. Razionale	6
4. Disegno dello studio	10
5. Obiettivi dello studio	10
<i>End point primario</i>	10
<i>End point secondario</i>	10
6. Eleggibilità	11
<i>Criteri di inclusione</i>	11
<i>Criteri di esclusione</i>	11
<i>Procedure di Screening</i>	11
<i>Randomizzazione</i>	12
7. Trattamento	12
8. Terapie post-chirurgiche	14
9. Criteri di inclusione per i centri partecipanti	14
10. Procedure di studio	15
<i>Scheda temporale dello studio</i>	16
11. Tossicità e morbidità	17
<i>Complicanze severe</i>	17
12. Interruzione del trattamento	17
13. Monitoraggio dello studio	17
14. Considerazioni statistiche	18
14. Follow-up	18
15. Bibliografia	19

1. SINOSSI

Titolo	Chirurgia e chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC) versus sola chirurgia nelle pazienti affette da prima recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico: studio multicentrico prospettico randomizzato.
Versione	23/11/2011 n. 1
Protocol ID	Mito 18 - HORSE
Coordinatori	Prof. G. Scambia, Dr. A. Fagotti, Dr F. Fanfani, Dr. B. Costantini, F.Perelli
Promotore	Dipartimento della Tutela della Donna e della Vita Nascente Università Cattolica del Sacro Cuore L.go A. Gemelli, 8 00168, Roma, Italia TEL: +39-06-30156279 FAX: +39 0630156279 clinicaltrials@rm.unicatt.it
Indicazione	Prima recidiva platino-sensibile di tumore epiteliale ovarico.
Obiettivo primario	Stima dell'intervallo libero da progressione di malattia in seguito a chirurgia associata a chemio-ipertermia intraperitoneale rispetto alla sola citoriduzione secondaria.
Fase	III
Disegno dello studio	Prospettico multicentrico randomizzato
Numerosità del campione	79 pazienti per ciascun braccio dello studio
Criteri di inclusione	<ul style="list-style-type: none"> -Età superiore ai 18 anni ed inferiore ai 70 anni -Pazienti affette da prima recidiva di neoplasia dell'ovaio con lesioni misurabili e non, ma valutabili (rialzo del Ca125 per 2 valutazioni consecutive). -ECOG Performance Status ≤ 2 -Tumore ovarico limitato alla cavità addominale associata o meno a diffusione extraperitoneale considerata resecabile durante la chirurgia -Evidenza di recidiva tumorale diagnosticata dopo 6 mesi dal trattamento primario -Precedente chemioterapia a base di carboplatino e taxani -Washing peritoneale positivo in presenza di altra malattia addominale chirurgicamente resecabile -Adeguate funzionalità respiratoria, epatica, cardiologia, midollare e renale (conta assoluta dei neutrofili $> 1500 /\text{mm}^3$, piastrine $> 150\ 000/\mu\text{l}$; Creatinina Clearance > 60 mL/min in accordo alla formula di Cockcroft) -Paziente compliant e psicologicamente capace di seguire le procedure di studio
Criteri di esclusione	<ul style="list-style-type: none"> -Tumore ovarico ad istotipo non epiteliale o borderline -Gravidanza o allattamento -Pazienti affette da disturbo depressivo maggiore anche se in terapia o disturbi dell'umore minori -Pazienti con grave compromissione della funzionalità respiratoria, epatica o renale -Pazienti con patologie cardiologiche, neurologiche o metaboliche non controllate farmacologicamente -Pazienti con infezione in fase attiva o con altra patologia neoplastica in corso -Pazienti con occlusione intestinale -Inadeguata funzionalità midollare, epatica, renale -Assenza di malattia peritoneale evidente all'esplorazione chirurgica -Pazienti con ascite > 500 ml (alla TAC) -Pazienti in terapia di mantenimento con antiangiogenetici -Pazienti con recidiva secondaria o terziaria, o che abbiano già effettuato HIPEC -Pazienti che hanno già effettuato seconda o terza linea di chemioterapia.

2. FLOW CHART DI INCLUSIONE E RANDOMIZZAZIONE



HIPEC: Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, CC: completezza della citoriduzione (CC-0 indica nessun residuo tumorale; CC-1 indica noduli < 0.25 mm; CC-2 per noduli tra 0.25 e 2.5 cm di diametro; CC-3 per noduli > 2.5 cm) (32), CT: chemioterapia, FU: follow up

3. RAZIONALE

Tra le patologie maligne dell'apparato genitale femminile, la neoplasia ovarica è la seconda più comune, dopo le neoplasie del corpo dell'utero, e la più letale, oltre ad essere la quinta causa di morte nella popolazione femminile dei paesi industrializzati (1). Per la maggior parte, si tratta di tumori epiteliali (>70%), che si presentano con una vaga sintomatologia gastro-intestinale, malessere generalizzato, sensazione di gonfiore addominale, perdita di peso e fatica (2). A causa dell'aspecificità della sintomatologia e del suo manifestarsi spesso solo tardivamente, circa il 70 % delle diagnosi viene effettuata in uno stadio avanzato di malattia (IIIC). Nelle ultime due decadi si è ottenuto solo un modesto miglioramento nella sopravvivenza (3) e anche dopo una citoriduzione ottimale seguita da chemioterapia adiuvante a base di platino e taxani, che è attualmente lo standard per questo tipo di patologia, la maggior parte dei pazienti con uno stadio III di malattia sviluppa una recidiva (4, 5).

Razionale all'utilizzo dell'HIPEC nella recidiva di carcinoma ovarico: la citoriduzione

Contrariamente a quanto accade nella malattia primaria, non è ancora chiaramente definito quale sia il trattamento standard nella recidiva di carcinoma ovarico epiteliale (EOC).

Le pazienti che sperimentano una recidiva entro 6 mesi dal completamento della prima linea di chemioterapia, sono considerate platino-resistenti e sono candidate ad un trattamento di salvataggio con farmaci di seconda linea con basse percentuali di risposta e cattiva sopravvivenza. Le pazienti che recidivano dopo 6 mesi sono da considerarsi platino-sensibili e, quindi, passibili di un nuovo trattamento chemioterapico con un composto a base di platino eventualmente in associazione al paclitaxel (re-challenge). In queste pazienti si può ottenere un tasso di risposta clinica simile al trattamento primario, con sopravvivenze mediane riportate fra i 12 e i 24 mesi (6-8).

Recentemente inoltre si è affermato il ruolo della chirurgia non solo nel trattamento primario, ma anche nella recidiva di carcinoma ovarico chemio sensibile.

Uno studio di metanalisi su 2019 pazienti ha mostrato che l'ottenimento di una citoriduzione secondaria ottimale è correlato in modo indipendente alla sopravvivenza (OS) post-recidiva (9). Tuttavia, una recente Cochrane (10), ha evidenziato come, dagli studi finora effettuati, non sia possibile ricavare una differenza in termini di prognosi tra il trattamento chemioterapico esclusivo della recidiva rispetto all'associazione della chirurgia con la chemioterapia adiuvante.

Dai risultati dello studio multicentrico DESKTOP I è inoltre emerso che, anche in presenza di carcinosi peritoneale, la sopravvivenza a 2 anni migliora se si ottiene una citoriduzione ottimale (11).

Razionale all'utilizzo dell'HIPEC nella recidiva di carcinoma ovarico: la chemioterapia intraperitoneale

Molte pazienti sottoposte a citoriduzione ottimale possono beneficiare di chemioterapia adiuvante somministrata per via intraperitoneale (IP). Diversi studi randomizzati hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza associato a chemioterapia IP a base di platino come terapia adiuvante di prima linea dopo citoriduzione ottimale (5,12,13), sebbene non sia ancora chiaro quali pazienti possano beneficiarne maggiormente, né quale sia il farmaco ottimale, la sua dose o il numero di cicli (14). La terapia adiuvante IP, tuttavia, sembra avere maggiori effetti collaterali rispetto alla terapia intravenosa (IV) e di conseguenza peggiorare maggiormente la qualità di vita (QOL) (5,12,13).

Razionale all'utilizzo dell'HIPEC nella recidiva di carcinoma ovarico: l'ipertermia

Il rationale dell'associazione della chemio-ipertermia alla chirurgia si basa sull'effetto citotossico dell'ipertermia, causa sia di rottura delle membrane cellulari per denaturazione proteica (effetto diretto), che di aumentata permeabilità dei neovasi e alterata funzionalità dei complessi proteici recettoriali (effetto indiretto) (15-16). La sensibilità dei tumori solidi all'ipertermia è probabilmente legata alla creazione di un microambiente con basso pH, bassa tensione d'ossigeno, bassi livelli di glucosio in risposta all'alta temperatura. L'inattivazione delle cellule tumorali è tempo e temperatura dipendente, ed inizia a 40-41° C. Dati sperimentali mostrano che le linee cellulari da tumore umano sono più sensibili ad una ipertermia moderata (41-42°C) (17).

Inoltre la capacità citotossica propria di alcuni agenti chemioterapici, fra i quali la mitomicina C, la doxorubicina, il cisplatino e l'oxaliplatino, risulta potenziata dall'ipertermia stessa (18-19).

Citoriduzione secondaria (CRS), HIPEC e carcinoma ovarico

Fin dalla sua prima apparizione nel 1980 (20), l'HIPEC associata alla chirurgia ha avuto un ruolo sempre più importante nel trattamento di diversi tipi di tumore con diffusione intraperitoneale (21,22).

Il rationale di tale approccio terapeutico è basato sul raggiungimento di maggiori concentrazioni di farmaco a contatto con la superficie peritoneale in presenza di minori concentrazioni sistemiche diminuendo così la tossicità sistemica da trattamento (5,12-13). L'aggiunta dell'ipertermia si è rivelata in grado avere un effetto citotossico diretto e indiretto sulle cellule tumorali, nonché un effetto sinergico con alcuni agenti citotossici (23-24).

Due recenti studi condotti su popolazioni eterogenee di pazienti con EOC hanno dimostrato come all'utilizzo dell'HIPEC in associazione alla CRS faccia seguito il raggiungimento di una percentuale di sopravvivenza globale (OS) a tre anni dalla recidiva compresa tra 20-63% (25, 26).

Dati ricavati da uno studio svoltosi presso questa Istituzione e pubblicato di recente (27) sull'utilizzo dell'HIPEC in pazienti con recidiva platino-sensibile di EOC, mostrano una mediana di intervallo libero da malattia (PFS) e di OS di 24 e 38 mesi rispettivamente, con una stima di PFS e di OS a 3 anni del 44% e 92% rispettivamente. Questi dati non solo confermano quelli precedentemente riportati in letteratura (25-26), ma risultano essere più significativi, probabilmente a causa dell'accurata selezione delle pazienti, caratteristica questa che contrasta con l'ampia eterogeneità di gran parte degli altri studi finora effettuati. Infatti, come dimostrato dalla metanalisi di Bristow et al (9), la mediana di sopravvivenza post-recidiva nello stesso gruppo di pazienti trattate con sola CRS e chemioterapia adiuvante standard è stata di 30,3 mesi. Questa differenza in termini di sopravvivenza rispetto a quanto riscontrato nel nostro studio potrebbe essere giustificata dalla maggiore percentuale di citoriduzione ottimale ottenuta nella nostra Istituzione (95,3% vs 52,2%).

Inoltre, sulla base di criteri elaborati da Markman (28), considerando che qualsiasi trattamento di seconda linea raggiunga un PFS dopo recidiva simile o sovrapponibile a quello dopo la malattia primaria è considerato efficace, emerge dai nostri dati un ulteriore beneficio ottenuto con l'HIPEC. Nella serie di pazienti sottoposte a CRS+HIPEC presso questa Istituzione, infatti, la mediana di PFS dopo malattia primaria è risultato sostanzialmente sovrapponibile a quello dopo recidiva con valori rispettivamente di 25 e 24 mesi ($p = ns$) (27). Di conseguenza il trattamento con CRS associata ad HIPEC in pazienti con recidiva platino-sensibile di EOC sembrerebbe offrire le stesse possibilità in termini di prognosi rispetto al trattamento primario.

Per quanto concerne le complicanze legate a questa procedura, gli studi portati a termine presso la nostra Istituzione, hanno mostrato tassi di morbilità e mortalità di circa il 35% e 0% (27), coerenti con i dati presentati da recenti review (12-52% e 0,9-5,8% rispettivamente) che risultano tuttavia più eterogenei a causa delle differenze fra i lavori esaminati (25,26). Inoltre, l'analisi suddivisa in due blocchi per anno di esecuzione della procedura ha comunque dimostrato un abbattimento notevole della percentuale di complicanze (fino al 26.7%) con una differenza statisticamente significativa (27,29).

Attualmente, nonostante la presenza di un forte razionale biologico e farmacologico e al suo utilizzo nell'EOC da più di 10 anni, l'impiego dell'HIPEC nella pratica clinica continua a ricevere diverse critiche. A limitare la fiducia in questa procedura è la mancanza di studi clinici randomizzati e l'eterogeneità dei diversi studi di fase II condotti, che si è tradotta in una mancanza di evidenza

scientifica di livello I-II. Inoltre, il riscontro di alti tassi di morbilità e mortalità correlate, ha precluso a molti pazienti con malattia peritoneale l'utilizzo di tale procedura.

L'obiettivo primario del presente studio è pertanto quello di valutare se, in pazienti con recidiva platino sensibile di EOC e giudicate ottimamente citoriducibili in sede pre ed intraoperatoria, l'utilizzo di HIPEC in associazione alla CRS sia in grado di offrire effettivamente un vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla sola CRS ottimale.

4. DISEGNO DELLO STUDIO

Studio multicentrico prospettico randomizzato, di fase III, in pazienti affette da recidiva platino-sensibile di neoplasia ovarica, che ha lo scopo di valutare l'intervallo libero da malattia (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) dopo trattamento con CRS (braccio 1) versus CRS associata ad HIPEC (braccio 2).

Lo studio consiste in un periodo di screening durante il quale le pazienti verranno sottoposte agli esami di stadiazione, e se eleggibili, verranno sottoposte al trattamento sopra descritto. Dopo 40 giorni dall'intervento, previa valutazione della tossicità e della morbilità legata al trattamento, le pazienti verranno quindi sottoposte a chemioterapia adiuvante a base di platino.

La valutazione basale delle pazienti prevede l'esecuzione di esami ematochimici generali, CA 125, esame urine, TC-PET, laparoscopia diagnostica (opzionale), EcoCG con valutazione LVEF, valutazione anestesiológica.

Ogni paziente sarà in studio per un massimo di 8 mesi durante il trattamento e per 24 mesi per il successivo follow-up oncologico. Tutti i soggetti arruolati, che ricevono il trattamento previsto dal protocollo saranno considerati *intention-to-treat-population (ITT)*.

5. OBIETTIVI DELLO STUDIO

End-point primario

- Stima dell'intervallo libero da progressione di malattia nei due bracci di studio.

End-point secondari

- Stima della sopravvivenza globale nei due bracci di studio.
- Valutazione dei dati di morbilità e mortalità nei due bracci di studio
- Valutazione del pattern della seconda recidiva nei due bracci di studio
- Stratificazione dei dati di sopravvivenza in relazione alla comparsa di prima recidiva tra 6e 12 mesi rispetto alla sua comparsa dopo 12 mesi.
- Stratificazione dei dati di sopravvivenza in relazione al valore di PCI (Peritoneal Cancer Index) ed al residuo di malattia (CC-0 vs CC-1)
- Valutazione della qualità di vita (QoL) prima della chirurgia, 30 giorni dopo chirurgia, durante la chemioterapia e durante il follow-up (come mostrato nella scheda temporale dello studio), con questionari EORTC QLQ-OV28 e QLQ-C30.
- Stima delle pazienti che riusciranno ad iniziare il trattamento chemioterapico postoperatorio entro 5 settimane dall'intervento effettuato nei due bracci di studio

6. ELEGGIBILITÀ

Criteri di inclusione

- Età compresa tra 18-70anni
- Pazienti affette da prima recidiva platino-sensibile di neoplasia dell'ovaio con lesioni misurabili e non, ma valutabili (rialzo del Ca125 per 2 valutazioni).
- ECOG Performance Status ≤ 2
- Tumore ovarico limitato alla cavità addominale associata o meno a diffusione extraperitoneale considerata resecabile durante la chirurgia
- Evidenza di recidiva tumorale diagnosticata dopo 6 mesi dal trattamento primario
- Precedente chemioterapia a base di carboplatino e taxani
- Washing peritoneale positivo in presenza di altra malattia addominale chirurgicamente resecabile
- Adeguata funzionalità respiratoria, epatica, cardiologia, midollare e renale (conta assoluta dei neutrofili $> 1500 /\text{mm}^3$, piastrine $> 150\ 000/\mu\text{l}$; Creatinina Clearance $> 60 \text{ mL}/\text{min}$ in accordo alla formula di Cockroft)
- Paziente compliant e psicologicamente capace di seguire le procedure di studio

Criteri di esclusione

- Tumore ovarico ad istotipo non epiteliale o borderline
- Gravidanza o allattamento
- Pazienti affette da disturbo depressivo maggiore anche se in terapia o disturbi dell'umore minori
- Pazienti con grave compromissione della funzionalità respiratoria, epatica o renale
- Pazienti con patologie cardiologiche, neurologiche o metaboliche non controllate farmacologicamente
- Pazienti con infezione in fase attiva o con altra patologia neoplastica in corso
- Pazienti con occlusione intestinale
- Inadeguata funzionalità midollare, epatica, renale
- Assenza di malattia peritoneale evidente all'esplorazione chirurgica
- Pazienti con ascite $> 500 \text{ ml}$ documentata alla TAC di stadiazione
- Pazienti in terapia di mantenimento con antiangiogenetici
- Pazienti con recidiva secondaria o terziaria, o che abbiano già effettuato HIPEC
- Pazienti che hanno già effettuato seconda o terza linea di chemioterapia.

Procedure di Screening

Le pazienti affette da prima recidiva di carcinoma ovarico dopo 6 mesi dal termine della chemioterapia di I linea, con diagnosi di malattia intraperitoneale verosimilmente citoriducibile a residuo ottimale saranno sottoposte a:

- valutazione dello stato di malattia mediante PET/TAC, Ca125, laparoscopia diagnostica (opzionale). Tali esami devono essere effettuati non oltre 14 giorni prima dall'inclusione nello studio;
- valutazione anestesiológica pre-operatoria per rischio ASA;
- consenso informato

Dopo la firma del consenso informato la paziente potrà essere registrata. La registrazione dovrà essere effettuata almeno un giorno prima della data prevista per l'intervento chirurgico presso l'UCSC.

Randomizzazione

Verificata l'eleggibilità allo studio in corso di chirurgia, le pazienti verranno randomizzate ad eseguire l'HIPEC o a non eseguirla in una proporzione di 1:1.

Le possibili candidate all'inclusione nello studio dovranno essere state registrate presso il centro coordinatore UCSC almeno un giorno prima della data prevista per l'intervento chirurgico.

Per ciascuna paziente, i dati della registrazione andranno inseriti nelle CRF, che andranno inviati al centro coordinatore UCSC almeno un giorno prima della data prevista per l'intervento chirurgico.

<p>Coordinator Centre – Search Protocols Administration, Catholic University of the Sacred Heart fax number <u>to registration</u> or +39 0630157241 only in case of unavailability of the first number call +39 06/30156279 +39 06/30158545; phone number <u>to randomize</u> +39 06 30157241 only in case of unavailability of the first number) call call +39 06/30156279 +39 06/30158545; From Monday to Friday from 9.00 to 16.00.</p>
--

7. TRATTAMENTO

Le pazienti eleggibili, previa preparazione anestesiológica verranno sottoposte ad un tentativo chirurgico di citoriduzione ottimale, prevede la rimozione di tutti i noduli tumorali macroscopicamente visibili dal peritoneo viscerale e parietale. Qualora si ottenga un CC-0 o CC-1 esse verranno randomizzate per essere sottoposte a i) non HIPEC o ii) HIPEC. Per ottenere una citoriduzione completa, sono richieste diverse procedure, come descritto da Sugarbaker (30), che possono includere omentectomia, splenectomia, peritonectomia diaframmatica, pelvica, parietale e/o viscerale, resezione intestinale, resezione epatica e colecistectomia. Alla laparotomia prima dell'exeresi dei noduli, la diffusione di malattia verrà valutata dall'operatore mediante uno score visivo, il PCI, che suddividendo l'addome in 13 regioni, assegna ad ognuna un punteggio per quanto riguarda la dimensione dei noduli (0= no tumore; 1= noduli < 0.5 mm; 2= tumore compreso tra 0.5-5 cm; 3= tumore > 5 cm o malattia confluyente) (31). Al termine della chirurgia, la completezza della citoriduzione (CC) verrà valutata mediante uno score che va da 0 a 3 (CC-0 indica nessun residuo tumorale; CC-1 indica noduli < 0.25 mm; CC-2 per noduli tra 0.25 e 2.5 cm di diametro; CC-3 per noduli > 2.5 cm) (32).

Gruppo di controllo

Le pazienti del gruppo di controllo non effettueranno HIPEC.

Gruppo HIPEC

Qualora la paziente sia randomizzata per effettuare chemio-ipertemia, alla chirurgia seguirà l'HIPEC con tecnica chiusa, ossia la perfusione della cavità addominale con di soluzione contenente Cisplatino (CDDP) 75 mg/m² in 2L/m² di soluzione fisiologica riscaldata (33). La soluzione sarà riscaldata e perfusa con unità ipertermica EXIPER (Medica Spa Medolla-Mo-).

La temperatura di influsso e deflusso della soluzione sarà mantenuta rispettivamente tra 41° e 42.5°C. La temperatura intraperitoneale sarà mantenuta a 41.5°C e monitorizzata attraverso termometri inseriti nello spazio subfrenico e nella cavità pelvica. Dopo 60 minuti di perfusione l'incisione chirurgica verrà aperta dopo rimozione di tutta la soluzione. Durante l'atto chirurgico la temperatura del paziente dovrà essere regolata ad un valore di 34°C utilizzando pezze fredde e pacchetti di ghiaccio. La temperatura globale sarà misurata con termometri inseriti nell'esofago e nel retto. Un catetere di Swan-Ganz sarà mantenuto in sede durante l'HIPEC per monitorizzare la funzione cardiovascolare.

8. TERAPIE POST-CHIRURGICHE

Tutte le pazienti incluse nello studio, a distanza di 5 settimane dall'intervento di CRS/CRS+HIPEC, inizieranno un trattamento chemioterapico.

Sono consigliati i seguenti trattamenti:

- Partecipazione ad un protocollo MITO
- Utilizzo di schemi terapeutici a base di platino

9. CRITERI DI INCLUSIONE PER I CENTRI PARTECIPANTI

Tutti i centri partecipanti dovranno soddisfare i seguenti criteri:

- disponibilità di un Unità di Terapia Intensiva Post-operatoria
- presenza di Centro trasfusionale con possibilità di unità di sangue immediatamente disponibili
- centri con equipe chirurgiche in grado di effettuare interventi ultraradicali dell'alto addome e della pelvi (splenectomia, peritonectomia diaframmatica, pelvica, parietale e/o viscerale, resezione intestinale, resezione epatica, colecistectomia, eviscerazione etc.)

E' a discrezione del Centro Coordinatore di escludere in via temporanea e definitiva quei centri in cui venga riscontrato tasso di mortalità peri-operatoria o di re-laparotomie dovute a complicanze postoperatorie maggiori alla media.

In particolare dati emersi dallo studio SEER sulla sopravvivenza in pazienti di età > ai 65 anni sottoposte a citoriduzione primaria (34) riportano una mortalità di circa il 6% nelle pazienti operate in elezione. Per quanto riguarda la citoriduzione secondaria, invece, Bristow in una metanalisi del 2009 (9) comprendente 2019 pazienti con recidiva di carcinoma ovario, riportava una mortalità media dell'1.2 % ed una morbilità grave del 19.2, a fronte di un OS di 30.3 mesi post-chirurgia. Alla luce di queste osservazioni, benché la chirurgia attualmente non abbia un ruolo chiaramente definito nella recidiva di EOC, nelle pazienti platino-sensibili è possibile assimilarla in termini di beneficio e di rischio alla citoriduzione primaria. In considerazione di questi dati, una mortalità del 5% ed una morbilità grave del 25 % ci sembrano essere valori tali da poter escludere un centro dallo studio stesso.

Verranno inoltre esclusi in via temporanea e definitiva quei centri che non randomizzeranno casi.

10. PROCEDURE DI STUDIO

Le pazienti incluse nello studio, effettuate le procedure di screening, verranno sottoposte ad intervento chirurgico e, qualora si ottenga una citoriduzione secondaria ottimale, verranno randomizzate in due bracci:

- *Braccio 1: non HIPEC*
- *Braccio 2: HIPEC*

Nel postoperatorio le pazienti effettueranno:

- eventuale ricovero in Terapia Intensiva post-operatoria per un periodo sufficiente per il monitoraggio del paziente fino a condizioni di normalità.
- ricovero in Reparto di degenza fino alla dimissione, presumibile in un range compreso tra 8-15 giorni.
- controllo post-operatorio a 1 mese dall'intervento
- TAC torace-addome-pelvi basale a 30 giorni dall'intervento prima dell'inizio della chemioterapia sistemica
- Inizio del trattamento chemioterapico sistemico entro 5 settimane dall'intervento previa valutazione della morbilità legata ad esso
- visite periodiche di follow-up ogni 3 mesi per i primi 36 mesi e poi ogni 6 mesi fino a ripresa di malattia.

Schedula temporale dello studio

	Base	CHIR	Visita 1 30 gg da CRS	CHT (5 sett da CRS)	Visita 2-7 al termine di ogni ciclo CHT	Visita 8 30 gg da ultima CHT	Visita 9 3 ms da CHT	Visita 10 6 ms da CHT	Visita 11-20 ogni 3 ms	Visita 21-x ogni 6 ms fino a recidiva
Valutazione clinica	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Visita ginecologica	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Es Radiologici*	X		X#					X	X**	X
Ecoflussimetria pelvi	X						X	X	X	X
PET-TAC	X					§	§	§	§	§
Sierologia	X					X	X	X	X	X
Consenso informato	X									
CRS		X								
Random		X								
HIPEC***		X								
Complicanze			X	X	X	X				
QoL	X		X		X	X		X		

Random= Randomizzazione; ms= Mesi; §=Esame da eseguirsi qualora indicato dalla valutazione clinico-strumentale; *=TAC addome pelvi/TAC torace addome pelvi/RX torace; X#= TAC torace addome pelvi; **=TAC torace addome pelvi ogni 6 mesi nel FU; ***=HIPEC vs NoHIPEC a seconda della randomizzazione; QoL: questionari per la valutazione della qualità di vita

11. TOSSICITÀ E MORBIDITÀ

Le complicanze chirurgiche e le morbidità correlate saranno monitorate e registrate in appositi forms sia durante la chirurgia che durante il periodo di degenza postoperatoria. Qualora ritenuto necessario alla valutazione anestesiológica, le pazienti saranno accolte nell'immediato post-operatorio presso l'unità di Terapia Intensiva per il tempo necessario al monitoraggio delle condizioni cliniche.

La tossicità attribuita alla somministrazione dei chemioterapici verrà valutata tenendo in considerazione i Common Toxicity Criteria del National Cancer Institute (35).

Complicanze severe

Le seguenti complicanze devono essere riportate al centro coordinatore UCSC entro 24 ore (36):

Eventi registrati durante l'intervento chirurgico e fino a 60 gg dallo stesso:

- trasfusione di > 10 unità di sangue in 24 ore
- re-laparotomia per complicanza
- embolia polmonare
- sepsi
- decesso (indipendentemente dalla causa)
- nuova ospedalizzazione per complicanza chirurgica

Eventi tra 60gg ed il termine del periodo di follow up:

- decesso (indipendentemente dalla causa).

12. INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO

Il trattamento verrà interrotto in caso di progressione, di tossicità inaccettabile o in ogni momento in cui la paziente volesse decidere di sospendere il trattamento proposto.

13. MONITORAGGIO DELLO STUDIO

Verrà effettuato un monitoraggio indipendente dello studio per meglio valutare sia i dati sulla sopravvivenza che di morbidità/mortalità.

14. CONSIDERAZIONI STATISTICHE

Calcolo della numerosità del campione

Dai dati ricavati da uno studio di Chi su 157 pazienti con recidiva di carcinoma ovarico platino-sensibili sottoposte a citoriduzione secondaria, si è osservato un progression free survival (PFS) mediano di 17 mesi (37).

Pertanto, assumendo un PFS mediano nel braccio di controllo di 18 mesi* (Hazard rate 0.5 su un periodo totale di 36 mesi), si potrà definire un beneficio in termini di sopravvivenza un periodo superiore o uguale ai 6 mesi (Hazard ratio 0.66 su un periodo totale di 36 mesi). Il campione necessario ad evidenziare tale risultato con un potere dell'80% ed un alfa-error dello 0.05 (one-tailed) è di 144 pazienti (72 per braccio), che diventa di 158 pazienti (79 per braccio) considerando un drop out del 10%.

Inoltre, potrà essere effettuata un'analisi ad interim delle prime 40 pazienti (20 per braccio) per valutare l'andamento dello studio stesso, anche in termini di complicanze. Verrà utilizzato per l'analisi statistica il software STATA 10.1 software.

Analisi dei dati

- L'intervallo libero da malattia (PFS) verrà valutato dal momento della citoriduzione secondaria (\pm HIPEC) all'evidenza di una seconda recidiva di malattia.
- L'overall survival (OS) verrà valutato dal momento della citoriduzione secondaria \pm HIPEC alla morte o all'ultimo FU.
- La sopravvivenza dopo chirurgia verrà valutata mediante il metodo di Kaplan Meyer; per la comparazione della sopravvivenza tra gruppi verrà invece utilizzato il log-rank test (considerando un valore di $p < 0.05$ statisticamente significativo).

15. Follow up

- Ogni 3 mesi: vista ginecologica, ecoflussimetri pelvica, Ca125
 - Ogni 6 mesi: vista ginecologica, TAC torace-addome-pelvi, Ca125
 - PET-TAC in caso di aumentati livelli di Ca 125 pur in assenza di malattia visualizzabile alla TAC.
- Laparoscopia diagnostica in caso di PET deponente per presenza di malattia (opzionale)

16. Bibliografia

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59:225-49.
2. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer* 2000; 89:2068–2075.
3. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Obstet.* 2006;95:S161–92.
4. Leitao MM. Jr and Chi DS. Surgical Management of Recurrent Ovarian Cancer. *Semin Oncol* 2009; 36:106-111.
5. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354:43.
6. Eltabbakh GH, Yildirim Z, Adamowicz R. Paclitaxel and carboplatin as second-line therapy in women with platinum-sensitive ovarian carcinoma treated with platinum and paclitaxel as first-line therapy. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 46-50.
7. Kavanagh J, Tresukosol D, Edwards C et al. Carboplatin reinduction after taxane in patients with platinum-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1995;13: 1584-88.
8. Parmar MK. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2009-106.
9. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2009;112:265–74.
10. Galaal K, Naik R, Bristow RE, Patel A, Bryant A, Dickinson HO. Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun;16(6):CD007822.
11. Harter P, Hahmann M, Lueck HJ, et al. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1324–30.
12. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996;335:1950–5.
13. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel

and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2001;19:1001–7.

14. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD005340

15. Lepock JR. Involvement of membranes in cellular responses to hyperthermia. *Radiat Res* 1982; 92: 433-8.

16. Gnant MFX, Noll LA, Terrill RE, Wu PC, Berger AC, Nguyen HQ et al. Isolated hepatic perfusion for lapine liver metastases: impact of hyperthermia on permeability of tumor vasculature. *Surgery* 1999; 126: 890-9.

17. Armour EP, McEachern D, Wang Z, Corry PM, Martinez A. Sensitivity of human cells to mild hyperthermia. *Cancer Res* 1993; 53: 2740-4.

18. Brown SL, Hunt JW, Hill RP. Differential thermal sensitivity of tumor and normal tissue microvascular response during hyperthermia. *Int J Hypertherm* 1992; 8: 501-14.

19. Ceelen WP, Flessner MF. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7(2):108-15.

20. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980;40:256–60.

21. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 2004; 22:3284–92.

22. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol.* 2006;7:69–76.

23. Rietbroek RC, van de Vaart PJ, Haveman J, Blommaert FA, Geerdink A, Bakker PJ, et al. Hyperthermia enhances the cytotoxicity and platinum-DNA adduct formation of lobaplatin and oxaliplatin in cultured SW 1573 cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;123:6-12.

24. Witkamp AJ, de Bree E, Van Goethem R, Zoetmulder FA. Rationale and techniques of intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2001;27:365–374.

25. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2007;18:1943–50.

26. Chua TC, Robertson G, Liauw W, Farrell R, Yan TD, Morris DL. Intraoperative

hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in EOC peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:1637–45.

27. Fagotti A, Costantini B, Vizzielli G, Perelli F, Ercoli A, Gallotta V, Scambia G, Fanfani F. HIPEC in recurrent ovarian cancer patients: Morbidity-related treatment and long-term analysis of clinical outcome. *Gynecol Oncol*. 2011 May 2.

28. Markman M, Markman J, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, et al. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. *J Clin Oncol* 2004;22:3120–5.

29. Fagotti A, Paris I, Grimolizzi F, Fanfani F, Vizzielli G, Naldini A, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. *Gynecol Oncol*. 2009;113:335-40.

30. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221: 29-42.

31. Sugarbaker PH. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneale chemotherapy and cytoreductive surgery. A manual for physicians and nurses, 3rd edn. The Ludann Company: Grand Rapids, MI, 1998.

32. Sugarbaker PH, editor. Peritoneal Carcinomatosis: Principles of Management. Boston: Kluwer Academic; 1996.

33. Canal P, de Forni M, Chatelut E, et al. Clinical and pharmacokinetic study of intraperitoneal cisplatin at two dose levels: 100 mg/m² alone or 200 mg/m² with i.v. sodium thiosulfate. *Acta Med Austriaca* 1989; 16(3-4): 84-6

34. Thrall MM, Goff BA, Symons RG, Flum DR, Gray HJ. Thirty-day mortality after primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer in the elderly. *Obstet Gynecol*. 2011;118:537-47.

35. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0) https://cabig-kc.nci.nih.gov/Vocab/uploaded_files/4/40/Ctcae4.pdf

36. AGO-OVAR OP.3 (LION): Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00712218>

37. Chi DS et al.: Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006 May 1;106(9):1933-9.