

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Risultati della sperimentazione  
del Multitrattamento Di Bella (MDB)**

**Protocolli 1, 3, 5, 7, 9**

**Follow-up dei protocolli 4, 6, 8, 10**

A cura del  
Gruppo di coordinamento centrale  
per la sperimentazione del Multitrattamento Di Bella

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN**

**98/24**

*Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità  
e Responsabile scientifico: Giuseppe Benagiano*

*Direttore responsabile: Vilma Alberani*

*Stampato dal Servizio per le attività editoriali  
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN  
deve essere preventivamente autorizzata.*

*Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988*

*Roma, settembre 1998 (n. 3) 9° Suppl.*

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici  
pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori*

Istituto Superiore di Sanità

**Risultati della Sperimentazione del Multitratamento Di Bella (MDB). Protocolli 1, 3, 5, 7, 9. Follow-up dei protocolli 4, 6, 8, 10.**

A cura del Gruppo di coordinamento centrale per la sperimentazione del Multitratamento Di Bella  
1998, vii, 79 p. Rapporti ISTISAN 98/24

Vengono presentati i risultati della sperimentazione del Multitratamento Di Bella (MDB) relativi ai seguenti protocolli: 1-Linfoma non-Hodgkin e Leucemia linfoide cronica; 3-carcinoma mammario; 5-carcinoma polmonare non a piccole cellule; 7-carcinoma del pancreas esocrino; 9-glioblastoma. Obiettivo principale della sperimentazione è stata la valutazione dell'attività antitumorale del trattamento MDB e della sua tossicità a breve termine. Nell'insieme dei 252 pazienti studiati si conferma l'assenza di attività antitumorale. Al momento della rivalutazione delle condizioni di malattia in nessun paziente si è osservata una risposta completa; in 3 (1%) si è osservata una risposta parziale; 35 (14%) non hanno mostrato cambiamenti nello stato di malattia; 196 (78%) hanno presentato una progressione di malattia o sono deceduti; dei restanti, 14 (6%) si sono ritirati volontariamente o a seguito della tossicità del trattamento e 4 erano non valutabili. Il follow up effettuato al 31 ottobre 1998, relativo sia a questi cinque protocolli sia ai quattro chiusi a fine luglio 1998 (386 pazienti in totale), ha evidenziato la seguente condizione dei pazienti: nessuna risposta completa; 1% in risposta parziale; 3% in malattia stabile; 33% in progressione; 57% deceduti; 6% persi al follow up. Tutte le attività della sperimentazione sono state svolte in accordo con i requisiti internazionali di "Buona pratica clinica" e sottoposte a verifica da parte dell'Istituto superiore di sanità.

*Parole chiave:* Multitratamento Di Bella, Sperimentazione clinica di fase II, Terapie antitumorali

Istituto Superiore di Sanità

**Results of Di Bella Multitherapy (MDB) trial. Protocols 1, 3, 5, 7, 9. Follow-up of the protocols 4, 6, 8, 10.**

Edited by the Gruppo di coordinamento centrale per la sperimentazione del Multitratamento Di Bella  
1998, vii, 79 p. Rapporti ISTISAN 98/24 (in Italian)

The report contains the results of five protocols of the Di Bella Multitherapy (MDB) trial. 1-Aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Chronic lymphocytic leukemia; 3-Breast carcinoma; 5-Metastatic non-small cell lung cancer; 7-Advanced pancreatic carcinoma; 9-Glioblastomas. Objective of the study was to determine whether the MDB regimen has antitumor activity and to describe the safety profile. The analysis of the 252 patients enrolled in these five protocols confirms the lack of antitumor activity of the MDB: no case of complete response was observed; a partial response was observed in 3 patients (1%). 196 patients (78%) experienced a progression of cancer or deceased; 35 (14%) did not show modification of the initial condition; of the remaining patients 14 (6%) withdrew (because of self exclusion of MDB toxicity) and 4 were not evaluable. The follow up of all the 386 patients enrolled in the 9 clinical trials, carried out at the end of October 1998, showed: no case of complete response; 1% of partial responses; 3% of stable diseases; 33% of progressions of cancer; 57% of deaths; 6% lost to follow up. All activities were conducted following the international criteria of "Good clinical practice" under the supervision of the Istituto superiore di sanità.

*Key words:* Anti-tumor treatment, Di Bella multitherapy, Phase II clinical trial

### **Gruppo di coordinamento centrale per la sperimentazione del Multitrattamento Di Bella (MDB)**

D. Greco e R. Raschetti (Coordinatori, Istituto Superiore di Sanità, Roma), B. Caffari, F. Chiarotti, R. Da Cas, B. De Mei, G. Di Giovambattista, M. Maggini, F. Menniti Ippolito, S. Modigliani, P. Popoli, P. Ruggeri, S. Spila Alegiani, C. Tomino, G. Traversa (Istituto Superiore di Sanità, Roma), P. Bruzzi (Istituto Nazionale Ricerca sul Cancro, Genova), T. Gamucci (Istituto Regina Elena, Roma).

#### **Comitato Guida**

G. Benagiano (Presidente, Direttore Istituto Superiore di Sanità, Roma), D. Amadori (Ospedale Pierantoni, Forlì), P. Bruzzi (Istituto Nazionale Ricerca sul Cancro, Genova), E. Buiatti (CDS, Bologna), E. Ciranni (Istituto Superiore di Sanità, Roma), F. Cognetti (Istituto Regina Elena, Roma), G. Colucci (Istituto Scientifico Oncologico, Bari), P.F. Conte (Ospedale S. Chiara, Pisa), G. Di Bella (Modena), D. Greco (Istituto Superiore di Sanità, Roma), S. Iacobelli (Università G. D'Annunzio, Chieti), F. Mandelli (Università La Sapienza, Roma), E. Marubini (Istituto di Biometria, Milano), M. Massotti (Istituto Superiore di Sanità, Roma), S. Monfardini (Fondazione G. Pascale, Napoli), F. Oleari (Ministero della Sanità, Roma), R. Raschetti (Istituto Superiore di Sanità, Roma), G. L. Sannazzari (Università Torino), L. Tomatis (Istituto per l'Infanzia Burlo Garofalo, Trieste), U. Veronesi (Istituto Europeo di Oncologia, Milano).

#### **Comitato di Revisione Internazionale**

P. Calabresi (New England Cancer Society Providence, Rhode Island Hospital, USA), F. Cavalli (Divisione Oncologia, Ospedale San Giovanni, Bellinzona, Svizzera), P. Kleihues (Director International Agency Research on Cancer, Lyon Cedex, Francia), J.G. Mc Vie (Cancer Research Campaign, London, UK), H. Pinedo (New Drug Development Office - EORTC Dept. Oncology, Free Univ. Hosp., Amsterdam, Olanda), K. Sikora (International Agency Research on Cancer, Lyon Cedex, Francia), T. Tursz (Institut Gustave-Roussy, Villejuif Cedex, Francia).

#### **Comitato di Revisione degli end points clinici**

A.R. Bianco (Dip. Oncologia ed Endocrinologia Medica, Nuovo Policlinico, Napoli), R. Labianca (Oncologia, Ospedali Riuniti, Bergamo), P.L. Rossi Ferrini (Divisione di Ematologia, Policlinico di Careggi, Firenze), G. Simonetti (Ospedale S. Eugenio, Ist. Radiologia, Univ. Tor Vergata, Roma), A. Sobrero (Policlinico Universitario, Ospedale Civile S.M. Misericordia, Udine).

### **Centri partecipanti**

**Ancona** - Responsabile: R. Cellerino, Oncologia Medica, Università degli Studi, Collaboratori: S. Antognoli, R. Bracci, P. Lippe, R. Berardi. Responsabile gestione farmaci: F. Pulita.

**Aosta** - Responsabile: F. Di Vito, Ospedale Regionale, Oncologia Medica. Responsabile gestione dati: M. Musi. Responsabile gestione farmaci: D. Martinod.

**Aviano** - Responsabile: A. Veronesi, Istituto Nazionale Tumori Centroeuropeo, Centro di Riferimento Oncologico. Responsabile gestione farmaci: R. Lazzarini.

**Bari** - Responsabile: G. Colucci (Coordinatore Protocollo n. 6) Istituto Scientifico Oncologico, Unità Operativa Oncologia Medica e Sperimentale. Responsabile monitoraggio: F. Giotta. Responsabile gestione dati: E. Maiello. Responsabili gestione farmaci: V. Attolico, M. Longo.

**Bologna** - Responsabile: S. Tura, Istituto di Ematologia e Oncologia Medica “L. e A. Seragnoli”, Università degli Studi. Responsabile operativo e gestione farmaci: F. Gherlinzoni. Collaboratrice: M. Tani.

**Bolzano** - Responsabile: H. Amor, II Divisione Medica, Azienda Speciale USL Centro-Sud. Referente: F. Girardi. Responsabile operativo: C. Graiff. Responsabile gestione farmaci: P. Borona.

**Cagliari** - Responsabile: G. Broccia, Ospedale Oncologico A. Businco, Azienda Usl 8. Responsabili operativi: A. Desogus, S. Pasqualucci, V. Mascia. Responsabile gestione farmaci: M.G. Corona.

**Catania** - Responsabile: G. Failla, Ospedale San Luigi, Divisione di Oncologia Medica. Responsabile operativo: M.R. Aiello, S. Cordio. Responsabile gestione farmaci: P. Finocchiaro.

**Chieti** - Responsabile: S. Iacobelli (Coordinatore Protocollo n. 7) Clinica Oncologica, Università G. D’Annunzio. Responsabile operativo: M. De Tursi. Responsabile monitoraggio: M.T. Scognamiglio. Responsabile gestione dati: N. Tinari. Responsabile gestione farmaci: E. Melena.

**Forlì** - Responsabile: D. Amadori (Coordinatore Protocollo n. 10) Presidio Ospedaliero, Azienda USL. Responsabile operativo: M. Maltoni. Responsabile gestione dati: O. Nanni. Responsabile monitoraggio: P. Serra. Responsabile gestione farmaci: F. Scardovi.

**Genova** - Responsabile: R. Rosso, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro. Responsabili operativi: F. Boccardo, A. Barp. Responsabili gestione farmaci: M. Grimaldi, T. Coli.

**Milano** - Responsabile: N. Cascinelli, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori. Responsabili operativi: E. Bajetta, A. Cassata, G. Procopio, P. Bidoli, D. De Candis. Responsabili gestione farmaci: L. Ascani, W. Giannessi.

**Milano** - Responsabile: S. Di Donato, Istituto Nazionale Neurologico “Carlo Besta”. Responsabile operativo: A. Boiardi. Collaboratori: A. Silvani, M. Eoli. Responsabile gestione farmaci: D. Cerri.

**Milano** - Responsabile: U. Veronesi (Coordinatore Protocollo n. 2, interrotto il 13.5.98), Istituto Europeo di Oncologia. Responsabile operativo: M. Colleoni. Responsabile gestione dati: N. Rotmensz.

**Napoli** - Responsabile: S. Monfardini (Coordinatore Protocollo n. 5) Istituto Nazionale Tumori, Fondazione “C. Pascale”. Responsabile gestione dati: F. Perrone. Responsabili operativi: G. Comella, A. De Matteis, C. Gridelli. Responsabili monitoraggio: A. Gravina, C. Sandomenico. Responsabile gestione farmaci: M.R. Salzano.

**Napoli** - Responsabili: C. Battista, G. Iodice, Azienda Ospedaliera di Rilevo Nazionale “A. Cardarelli”. Collaboratrice: R. Fico. Responsabile gestione farmaci: A. Nicchia.

**Padova** - Responsabile: M. Lise, Centro Oncologico Regionale, Ufficio Epidemiologia Clinica. Responsabile operativo: G.L. De Salvo. Responsabile gestione farmaci: G. Iadicco, E. Di Lenardo.

**Palermo** - Responsabile: B. Agostara, Oncologia Medica, Ospedale Benfratelli. Responsabile gestione farmaci: I. Cafarelli.

**Perugia** - Responsabile: M. Tonato, Unità Operativa di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera. Responsabile operativo: S. Sorbolini. Responsabili gestione farmaci: O. Taschini, F. Radicchi.

**Pisa** - Responsabile: P.F. Conte (Coordinatore Protocollo n. 3) Ospedale S. Chiara, Oncologia Medica. Responsabile operativo: L. Del Mastro. Responsabile monitoraggio: A. Gennari. Responsabile gestione dati: C. Orlandini. Responsabile gestione farmaci: A. Carmignani.

**Potenza** - Responsabili: L. Manzione, A. Dinota, Ospedale S. Carlo, Unità Operativa di Oncologia Medica. Responsabile gestione farmaci: G. Lombardi.

**Reggio Calabria** - Responsabile: G. Gasparini, Divisione di Oncologia Medica, Azienda Ospedali Riuniti. Responsabili operativi: M.G. Arena, M. Fanelli, A. Morabito. Responsabile gestione farmaci: F. Modafferi.

**Roma** - Responsabile: F. Mandelli (Coordinatore Protocollo n. 1) Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università degli Studi "La Sapienza". Responsabile operativo: M. Vignetti. Responsabile gestione dati e monitoraggio: P. Fazi. Responsabile gestione farmaci: C. Ricci.

**Roma** - Responsabile: F. Cognetti (Coordinatore Protocolli n. 4 e 8) Istituto Regina Elena. Responsabili operativi: E.M. Ruggeri, M. Zeuli. Responsabile gestione dati: D. Giannarelli. Responsabili monitoraggio: A. D'Alessio, E. Magnani. Responsabile gestione farmaci: P. Rellecati.

**Torino** - Responsabile: G.L. Sannazzari (Coordinatore Protocollo n. 9) Sezione di Scienze Radiologiche, Università degli Studi. Responsabili operativi: R. Soffietti, R. Verna, M. Borgognone, M. Tessa. Responsabili monitoraggio: R. Ragona, M. Sacco. Responsabile gestione dati: R. Chiò. Responsabile gestione farmaci: A. Gasco.

**Torino** - Responsabile: A. Pileri, Dipartimento di Medicina ed Oncologia Sperimentale, Sezione di Ematologia, Università degli Studi. Responsabile gestione farmaci: A. Gasco.

**Trento** - Responsabile: E. Galligioni, Presidio Ospedaliero S. Chiara, Unità operativa di Oncologia Medica. Responsabile operativo: A. Lucenti. Responsabili gestione farmaci: F. Moltre, F. Paolazzi.

**Gruppo di coordinamento per la produzione ed il controllo dei preparati galenici (Laboratorio di Chimica del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità)**

Responsabile: E. Ciranni. Collaboratori: R. Alimenti, S. Alimonti, G. Cavazzutti, L. Gagliardi, B. Gallinella, G. Incarnato, F. La Torre, A. Mosca, G. Multari, L. Turchetto, L. Valvo

**Produzione dei preparati galenici (Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare, Firenze)**

Direttore: Col. G. Muzzi, Ten. Col. G. Santoni, Cap. A. Modica, Cap. F. Paoli, Magg. P. Perruccio

**Ufficio stampa Istituto Superiore di Sanità**

M.T. Gentile

**Ufficio stampa Sperimentazione MDB**

E. Benelli

**Ringraziamenti**

*Istituto Superiore di Sanità*

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica: S. Andreozzi, S. Lana, S. Luzi

Laboratorio di Farmacologia: A. Pezzola, R. Reggio, M.T. Volpe

Laboratorio di Ingegneria Biomedica: M. Neroni

Servizi amministrativi: R. Martoccia, G. Martelli, P. Tancredi, L. Giallatini, S. Fortunato

*Supporto al Comitato di revisione degli end points*

R. Floris, M. Pocek, E. Fanucci, M. Guazzaroni (Ist. Radiologia, Ospedale S.Eugenio, Roma), A. Fabi, V. Ferraresi (Istituto Regina Elena, Roma)

*Aziende farmaceutiche che hanno fornito gratuitamente specialità medicinali per lo studio sperimentale*

Alfa Wasserman, Crinos, IBI, Italfarmaco, Lepetit, Mipharm, Novartis, Sanofi Winthrop, Serono, Ucb Pharma, Valeas

*Aziende farmaceutiche che hanno fornito gratuitamente principi attivi per la produzione dei preparati galenici per lo studio sperimentale*

Bracco, Istituto delle Vitamine, Sigma Tau

Un ringraziamento va esteso a tutti i pazienti e a tutti coloro che nei Centri coinvolti hanno consentito lo svolgimento della sperimentazione.

## INDICE

Premessa.....	1
Protocollo 1 .....	7
<i>Pazienti affetti da malattie linfoproliferative: Linfomi non-Hodgkin ad istologia aggressiva e Leucemia linfoide cronica</i>	
Protocollo 3 .....	25
<i>Pazienti affette da carcinoma mammario metastatico non suscettibili di trattamento ormonoterapico e/o chemioterapico</i>	
Protocollo 5 .....	35
<i>Pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico</i>	
Protocollo 7 .....	51
<i>Pazienti affetti da carcinoma del pancreas esocrino</i>	
Protocollo 9 .....	63
<i>Pazienti affetti da recidiva di glioblastoma dopo chirurgia e radioterapia</i>	
Follow-up dei Protocolli 4, 6, 8, 10 .....	71
Appendici .....	75

## Premessa

Al fine di valutare il potenziale ruolo in campo oncologico dei medicinali impiegati secondo il "Multitrattamento Di Bella" (MDB) è stato avviato, sulla base del Decreto legge 17 febbraio 1998 n. 23, un programma di sperimentazioni multicentriche di Fase II coordinato a livello nazionale. Il programma si è articolato su nove protocolli, inerenti diverse linee tumorali, approvati dalla Commissione oncologica nazionale e da un Comitato etico nazionale appositamente istituito (oltre che dai Comitati etici locali dei Centri presso i quali è stata effettuata la sperimentazione).

In un precedente rapporto (ISTISAN 98/17) sono stati presentati i risultati della sperimentazione MDB relativi ai protocolli 4, 6, 8 e 10. Nel presente rapporto vengono presentati i risultati della sperimentazione MDB relativi ai restanti protocolli:

- Protocollo 1: pazienti affetti da malattie linfoproliferative: Linfomi non-Hodgkin ad istologia aggressiva e Leucemia linfoide cronica.
- Protocollo 3: pazienti affette da carcinoma mammario metastatico non suscettibili di trattamento ormonoterapico e/o chemioterapico;
- Protocollo 5: pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico;
- Protocollo 7: pazienti affetti da carcinoma del pancreas esocrino;
- Protocollo 9: pazienti affetti da recidiva di glioblastoma dopo chirurgia e radioterapia.

Obiettivo principale di questi studi, così come per tutte le sperimentazioni cliniche di Fase II in campo oncologico, è la valutazione dell'attività antitumorale del trattamento MDB e della sua tossicità a breve termine. L'obiettivo secondario è rappresentato dalla descrizione della sopravvivenza dei pazienti inclusi nello studio.

## Popolazione e metodi

La sperimentazione MDB relativa ai cinque protocolli è stata condotta presso 20 centri di riferimento oncologico italiani (sul complesso dei 26 centri partecipanti alla sperimentazione). L'elenco dei centri partecipanti è riportato nelle sezioni relative ai risultati dei singoli protocolli.

I criteri di eleggibilità specifici di ciascun protocollo sono riportati nelle relative sezioni. I principali criteri comuni ai cinque protocolli sono comunemente rappresentati da: avere ricevuto una diagnosi istologica o citologica di malattia neoplastica; presentare una malattia misurabile e/o valutabile; presentare uno stadio avanzato di malattia; aver sospeso la terapia antitumorale almeno quattro settimane prima dell'inizio del trattamento MDB nella sperimentazione; non avere ricevuto precedenti trattamenti MDB. Per tutti i pazienti è stato valutato il Performance Status (PS) ECOG (Appendice 1).

*Trattamento in studio.*- Ciascun paziente incluso nello studio ha ricevuto i farmaci del Multitreatment Di Bella, consistenti in: soluzione ai retinoidi; melatonina; bromocriptina; octreotide o somatostatina (il dettaglio della posologia è riportato in Appendice 2). Per i pazienti inclusi nel protocollo 9 era prevista l'aggiunta dell'idrossiurea. Per i pazienti inclusi nei protocolli 1, 3, 5 e 7 era prevista l'aggiunta della ciclofosfamide secondo le seguenti modalità: nei protocolli 1 e 7 dal momento dell'inizio del trattamento MDB; nel protocollo 5 era prevista l'aggiunta di ciclofosfamide in caso di progressione di malattia, o dopo tre mesi di stazionarietà di malattia, o in caso di risposta parziale o completa confermata; nel protocollo 3 la ciclofosfamide è stata utilizzata a discrezione del medico, dopo un congruo periodo di osservazione (2-3 mesi) e in assenza di leucopenia. Nel corso della sperimentazione è stato raccomandato un uso generalizzato delle vitamine C e D (diidrotachisterolo). Il trattamento è stato continuato fino al verificarsi del primo dei seguenti eventi: progressione di malattia o decesso; tossicità inaccettabile o ritiro volontario del paziente.

*Raccolta dati.*- Per tutti i pazienti inclusi nella sperimentazione è stata compilata una scheda di rilevazione dei dati appositamente predisposta. Tale scheda si compone di quattro sezioni. La prima, di valutazione basale, è stata compilata al momento dell'arruolamento riportando lo stadio della malattia, i siti di lesione (stadiazione), i risultati degli esami ematochimici e dei markers tumorali specifici. La seconda, di valutazione periodica, è stata compilata in occasione di ciascuna visita, e contiene i risultati della rivalutazione dei siti di lesione (ristadiatione) e degli esami ematochimici, nonché informazioni sulla compliance nell'assunzione dei farmaci MDB e sugli eventuali eventi avversi insorti. La terza, di fine trattamento, è compilata al momento della sospensione del trattamento MDB in seguito al verificarsi di uno degli eventi citati al paragrafo precedente. La quarta, di follow-up, è stata utilizzata per registrare la condizione clinica dei pazienti nelle visite successive alla sospensione del trattamento MDB.

*Valutazione dell'attività.*- La valutazione dell'attività antitumorale dell'MDB è espressa come proporzione di Risposte obiettive complete o parziali, definite secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (per le definizioni estese si rimanda all'Appendice 3A). La valutazione delle risposte obiettive è avvenuta al momento della ristadiatione dei pazienti (programmata a 4-12 settimane dall'arruolamento). Sulla base dei criteri adottati per la valutazione della risposta, nel caso di eventuale risposta completa o parziale era necessaria una conferma successiva a distanza di 4 settimane.

Per la valutazione dell'attività antitumorale del trattamento MDB i pazienti sono stati classificati, al momento della ristadiatione, in funzione dei seguenti esiti: risposta completa

o parziale confermata dopo 4 settimane; progressione di malattia; stabilità di malattia; decesso; ritiro volontario; interruzione definitiva del trattamento per tossicità. Per l'analisi della sopravvivenza è stato effettuato un follow-up per valutare lo stato in vita dei pazienti al 31 ottobre 1998.

Un "Comitato indipendente per la revisione degli end points", composto da cinque esperti (radiologi, oncologi e ematologi) non coinvolti nella sperimentazione, ha riesaminato in cieco il materiale radiologico relativo sia alla stadiazione basale sia alla ristadiazione da parte dei centri clinici partecipanti. In caso di discordanza fra la valutazione dei centri clinici e quella del Comitato indipendente, nell'analisi si è assunto come esito quello del Comitato indipendente.

*Valutazione della tossicità.*- La valutazione della tossicità è stata effettuata da una sottocommissione appositamente costituita all'interno del Gruppo di coordinamento dell'ISS (composta da epidemiologi, farmacologi e oncologi). Per ciascun evento avverso è stato valutato il grado di correlazione con il trattamento sperimentale in accordo a criteri di imputabilità predefiniti (plausibilità dell'intervallo temporale tra assunzione del farmaco e comparsa della reazione avversa; presenza o meno di cause alternative; reazione avversa già nota per uno o più farmaci in studio; attenuazione o scomparsa della reazione alla sospensione o riduzione di dosaggio del farmaco: "dechallenge"; ricomparsa della reazione alla risomministrazione del farmaco: "rechallenge") e tenendo conto del giudizio dello sperimentatore. Nei casi dubbi o insufficientemente documentati gli sperimentatori sono stati contattati telefonicamente per acquisire maggiori informazioni. Per la segnalazione degli eventi avversi gravi (le alterazioni di grado  $\geq 3$  della scala OMS - appendice 4 - nonché gli eventi avversi che consistono o esitano in morte, pericolo di vita, inabilità permanente, ricovero ospedaliero) sono state utilizzate apposite schede di rilevazione. Gli eventi avversi di minore gravità (grado 1 e 2 della scala OMS) sono stati riportati all'interno delle schede di rilevazione compilate nel corso delle visite periodiche. Nell'ambito di ciascun protocollo sono stati considerati solo gli eventi avversi che, indipendentemente dalla gravità, sono stati considerati potenzialmente correlabili al trattamento sperimentale (grado di correlazione possibile, probabile o certo). Lo stesso evento avverso verificatosi più volte in uno stesso paziente è stato conteggiato una sola volta in base al grado maggiore osservato.

*Dimensione dello studio e analisi dei dati.*- La dimensione dello studio sperimentale è stata calcolata sulla base del numero minimo di pazienti necessario per evidenziare un livello di attività predefinito. Per il calcolo sono state applicate le formule relative a un test statistico unidirezionale, tenendo conto delle proporzioni di risposte parziali o complete attese nelle ipotesi di attività priva di qualsiasi interesse clinico ( $p_0$ ), o di attività di interesse clinico ( $p_1$ ) del trattamento MDB, di un errore pari al 5% e di una potenza del 95%. Nel caso in cui non sia stato raggiunto il numero di pazienti previsti in ciascun protocollo sono state calcolate le seguenti probabilità: probabilità, condizionata alle risposte osservate, che la proporzione di risposte parziali o complete sia maggiore (o uguale) della proporzione attesa nel caso di attività di interesse clinico; e probabilità predittiva di superare il numero minimo di risposte necessarie per concludere in favore della attività del trattamento, se fosse stato completato l'arruolamento dei soggetti.

Nelle analisi statistiche effettuate sono state identificate le seguenti popolazioni di pazienti:

- La popolazione Intention-to-treat (ITT), che include tutti i pazienti registrati. Da essa sono esclusi solo i pazienti nei quali si sia verificata una delle seguenti violazioni maggiori dell'eleggibilità: pazienti che non hanno fornito il consenso informato

scritto; pazienti per i quali non esisteva una conferma isto-citologica della specifica malattia neoplastica, secondo quanto previsto dal relativo protocollo; pazienti che hanno iniziato il trattamento sperimentale prima della registrazione; pazienti che hanno effettuato la valutazione basale dopo l'inizio del trattamento; pazienti che dopo la registrazione non hanno iniziato il trattamento sperimentale. I pazienti con violazioni maggiori dei criteri di eleggibilità sono stati esclusi dalla popolazione in studio e seguiti unicamente per una valutazione della tossicità del trattamento.

- La popolazione dei pazienti valutabili che è composta dalla popolazione ITT con l'esclusione dei pazienti che non hanno eseguito almeno una valutazione delle lesioni misurabili/valutabili successivamente alla valutazione basale. Sono tuttavia stati inclusi i pazienti che sono progrediti clinicamente o deceduti (per tossicità o per progressione) prima della rivalutazione.

I pazienti, che dopo aver iniziato il trattamento sperimentale, lo hanno interrotto in tutto o in parte, definitivamente o temporaneamente, sono stati inclusi sia nella popolazione ITT che nella popolazione dei pazienti valutabili.

## **Monitoraggio della sperimentazione**

Al fine di assicurare la correttezza nella conduzione della sperimentazione e l'aderenza alle Norme di buona pratica clinica che regolano le attività di sperimentazione a livello internazionale, sono state previste e attuate diverse attività di monitoraggio. Per tutti i protocolli della sperimentazione MDB, è stato individuato, a cura del responsabile scientifico del protocollo, un medico responsabile del monitoraggio delle attività svolte nei singoli centri. Nelle due visite effettuate presso ciascun Centro, il monitor ha verificato la correttezza delle procedure adottate, registrando i risultati su un apposito questionario. In particolare, il monitor ha: verificato che lo studio venisse condotto in accordo con quanto previsto dal protocollo; verificato il rispetto dei criteri di eleggibilità; valutato le modalità seguite per ottenere il consenso informato dei pazienti; valutato le procedure messe in atto per garantire la riservatezza dei pazienti coinvolti; controllato l'accuratezza con la quale per ciascun paziente sono stati registrati i dati clinici; recuperato le schede di rilevazione dei dati e la documentazione radiologica necessaria per la valutazione da parte del Comitato di revisione degli end points; verificato le modalità di gestione dei farmaci in sperimentazione.

A cura dell'Istituto Superiore di Sanità è stata condotta un'attività di audit, ovvero di supervisione sia dell'operato dei centri partecipanti sia dell'attività di monitoraggio attuata dai monitor. Una ulteriore verifica sulla correttezza nella conduzione della sperimentazione è stata effettuata dal Comitato di esperti internazionali e dal Comitato per la revisione degli end points. Infine, la registrazione delle schede di rilevazione dei dati è stata effettuata in doppio (da parte dei Centri coordinatori e da parte dell'ISS) con successiva verifica dei dati discordanti, in modo da ridurre e tendenzialmente eliminare le possibilità di errori nella registrazione dei dati clinici dei pazienti.

## **Aspetti etici**

Questa sperimentazione è stata eseguita in aderenza alle indicazioni contenute nelle raccomandazioni a guida dei medici nelle ricerche biomediche che coinvolgono soggetti umani nella dichiarazione di Helsinki/Tokyo dell'Associazione medica mondiale e nelle norme di Buona pratica clinica (Good Clinical Practice) della Comunità Europea. La sperimentazione è stata approvata dal Comitato etico nazionale e dai Comitati etici locali dei centri presso i quali è stata condotta (oltre all'approvazione della Commissione oncologica nazionale). Per tutti i pazienti inclusi nello studio è stato ottenuto, prima dell'inizio del trattamento MDB, il consenso informato scritto, utilizzando un modulo di consenso approvato dal Comitato etico nazionale e dal Comitato etico del Centro di sperimentazione. Al fine di tutelare la privacy dei soggetti, ciascun paziente è stato identificato tramite un codice individuale. L'abbinamento fra informazioni anagrafiche complete di ciascun paziente e codice individuale era possibile esclusivamente presso il Centro che aveva in cura il paziente e il Centro coordinatore di ciascuno studio.



## PROTOCOLLO 1

### **Pazienti affetti da malattie linfoproliferative: Linfomi non-Hodgkin ad istologia aggressiva e Leucemia linfoide cronica.**

Responsabile: Franco Mandelli

#### **Popolazione e metodi**

1. *Criteri di selezione dei pazienti.*- Il dettaglio dei criteri di inclusione e di esclusione dei pazienti con Linfomi non-Hodgkin (LNH) e Leucemia Linfoide Cronica (LLC) è riportato in Tabella 1. Per essere inclusi nello studio i pazienti dovevano presentare le seguenti caratteristiche principali: diagnosi istologica o citologica di LNH o di LLC; presenza di malattia misurabile non rispondente o in progressione dopo due precedenti linee di terapia; PS ECOG inferiore o uguale a tre; aspettativa di vita maggiore di 8 settimane.

2. *Valutazioni cliniche.*- Venivano considerate valutabili le lesioni misurabili bidimensionalmente. Il protocollo di valutazione basale prevedeva l'esame obiettivo, la valutazione del PS, gli esami ematochimici di routine e dei marcatori tumorali, l'ECG, oltre alle indagini clinico-strumentali atte a valutare l'estensione della malattia. Era previsto un controllo settimanale con esame obiettivo, valutazione della tossicità, esami ematochimici compresi i marcatori tumorali. La valutazione della risposta obiettiva con esami clinico-strumentali veniva effettuata ogni mese per i LNH e ogni due mesi nelle LLC, a partire dall'inizio del trattamento MDB.

3. *Trattamento sperimentale.*- Il protocollo terapeutico sperimentale è descritto in dettaglio in Appendice 2. In questo studio veniva utilizzata l'octreotide alla dose di 0,5 mg x 2/die per via sottocutanea. In caso di tossicità gastrointestinale era prevista la somministrazione prolungata mediante siringa temporizzata. Era inoltre previsto l'impiego della ciclofosfamide alla dose di 50 mg/die per os.

4. *Classificazione della risposta e valutazioni statistiche.*- Per l'inserimento in studio, i pazienti prima dell'inizio del trattamento dovevano aver completato gli accertamenti necessari per verificarne l'eleggibilità ed essere registrati telefonicamente presso il Centro MDB del Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia dell'Università "La Sapienza" di Roma (che ha svolto la funzione di Centro coordinatore).

La risposta al trattamento è stata valutata utilizzando i criteri OMS per i LNH e i criteri del National Cancer Institute di Bethesda per le LLC (Appendice 3A e 3B). La valutazione della risposta prende in considerazione la prima valutazione dei pazienti effettuata dopo 1 o 2 mesi, rispettivamente per LNH e LLC, dall'inizio del trattamento. Qualunque risposta positiva (parziale o completa) confermata a trenta giorni dalla valutazione sarebbe stata presa in considerazione indipendentemente dall'intervallo di tempo trascorso dall'inizio del trattamento MDB. I pazienti che hanno interrotto il trattamento per tossicità o ritiro volontario e non si sono sottoposti alle indagini necessarie per la valutazione della risposta sono inclusi solo nella popolazione ITT, mentre i casi che sono stati comunque valutati sono classificati in base alla risposta osservata ed inclusi anche nella popolazione valutabile. Nelle analisi sulla proporzione di risposte, inoltre, i pazienti deceduti dopo progressione di malattia documentata clinicamente o

strumentalmente sono classificati come progressioni, mentre se non esisteva documentazione di una progressione il paziente veniva classificato come deceduto. I casi di malattia stabile che sono progrediti o deceduti entro 2-3 mesi dall'inizio del trattamento sono stati classificati in base a quest'ultimo evento.

Tutte le documentazioni disponibili, relative alla valutazione della risposta al trattamento sperimentale, sono state riesaminate e classificate dal Comitato indipendente per la revisione degli end points, all'oscuro della classificazione originale dell'investigatore. I risultati sono presentati integrando le due valutazioni, secondo i seguenti criteri:

- i casi in cui il Comitato di revisione ha potuto esaminare la documentazione sono stati classificati in base a quest'ultima valutazione;
- i casi che il Comitato ha considerato non valutabili perché la valutazione, data la sede delle lesioni, era possibile solo con l'esame obiettivo, sono stati classificati in base alle valutazioni dell'investigatore;
- i casi in cui invece esisteva una documentazione verificabile, ma questa è stata considerata inadeguata dal Comitato di revisione, sono stati classificati come non valutabili;
- tutti gli altri casi sono stati classificati in base alle valutazioni dell'investigatore.

Lo studio era disegnato come uno studio non controllato a uno stadio per discriminare con una potenza del 95% e un errore del 5% tra l'ipotesi ( $p_0$ ) di una percentuale di risposte pari al 5%, ritenuta insufficiente a giustificare ulteriori studi clinici e l'ipotesi ( $p_1$ ) di una percentuale di risposte pari al 30%, ritenuta clinicamente interessante. A questo scopo era necessario arruolare 41 pazienti per ciascuna delle due patologie in studio (LNH e LLC) e lo studio sarebbe stato considerato positivo con l'osservazione di almeno 8 risposte obiettive in ciascuno dei due gruppi di pazienti in studio.

## Risultati

I risultati dello studio vengono presentati separatamente per i pazienti con diagnosi di Linfoma non-Hodgkin e di Leucemia Linfoide Cronica.

*1A) Linfoma non-Hodgkin.*- Dei 41 pazienti previsti sono stati reclutati 35 pazienti dal 12 marzo al 30 giugno 1998. Il numero di pazienti reclutati in ciascuno dei 3 centri partecipanti è presentato in Tabella 2. Le principali caratteristiche dei pazienti sono illustrate in Tabella 3A. Tre pazienti sono stati esclusi dalla popolazione Intention-to-treat (ITT) a causa di violazioni maggiori dei criteri di eleggibilità: due pazienti a causa dell'assenza di lesioni misurabili al momento della valutazione basale, un paziente in quanto la valutazione basale è avvenuta dopo l'inizio del trattamento MDB.

L'età mediana dei 32 pazienti rimanenti è di 58 anni (range 25-82 anni), il rapporto maschi/femmine è di 1,5 e il tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'inizio del trattamento è di 34 mesi (range 4-119 mesi). I pazienti sono quasi uniformemente distribuiti rispetto ai valori di PS ECOG (0, 1, 2, 3). Circa l'80% dei pazienti presentava uno stadio III o IV di malattia.

La popolazione valutabile è perfettamente sovrapponibile alla popolazione ITT.

In Tabella 4A è riportata la classificazione delle risposte al trattamento al momento della rivalutazione nonché lo stato in vita dei pazienti al 31/10/98.

Nella popolazione ITT, al momento della rivalutazione a un mese, in nessun paziente era stata osservata una risposta obiettiva completa mentre in un paziente c'era

stata una risposta parziale. Si erano osservati, inoltre, 6 decessi e 17 progressioni di malattia. Degli 8 pazienti che al momento della rivalutazione non avevano riportato alcun cambiamento nella malattia, 4 hanno successivamente interrotto il trattamento per progressione della malattia dopo un periodo di trattamento compreso fra 80 e 213 giorni, mentre un paziente ha interrotto per tossicità dopo 125 giorni.

In Figura 1A è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dall'inizio del trattamento, stimata con il metodo di Kaplan-Meier. Questa proporzione è del 62% a trenta giorni di follow-up e scende al 41% a sessanta giorni.

In Figura 2A è presentata la curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier della popolazione in studio. Al 31 ottobre 1998 risultano deceduti 17 pazienti (53%). Il tempo mediano di sopravvivenza è stato di 185 giorni. La percentuale cumulativa di decessi è del 37% a 90 giorni e del 48% a 180 giorni dall'inizio del trattamento.

Per quanto riguarda la valutazione della tossicità, sono stati considerati soltanto gli eventi avversi potenzialmente correlabili al trattamento (grado di correlazione possibile, probabile o certo). Complessivamente sono stati osservati 53 eventi avversi relativi a 21 pazienti. Tenendo in considerazione solo gli eventi avversi con un grado di correlazione elevato (probabile o certo) con il trattamento (Tabella 5A), sono stati osservati 32 eventi avversi relativi a 16 pazienti. In 5 pazienti gli eventi avversi sono stati giudicati gravi (grado 3-4 della scala OMS) e in 7 il trattamento è stato interrotto temporaneamente a causa dell'insorgenza di eventi avversi. Gli eventi più frequenti sono stati disturbi gastrointestinali (nausea-vomito e diarrea) e alterazioni della crasi ematica.

*1B) Leucemia Linfoide Cronica.*- Dei 41 pazienti previsti ne sono stati reclutati 22 nel periodo 13 marzo – 18 maggio 1998. Il numero di pazienti reclutati in ciascuno dei 3 centri partecipanti è presentato in Tabella 2. Le principali caratteristiche dei pazienti sono illustrate in Tabella 3B. Per tutti i pazienti sono soddisfatti i criteri maggiori di eleggibilità per cui sono tutti inclusi nella popolazione Intention-to-treat (ITT).

L'età mediana dei 22 pazienti è di 62 anni (range 44-80 anni), il rapporto maschi/femmine è di 2,1, e il tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'inizio del trattamento è di 62 mesi (range 8-152 mesi). L'86% dei pazienti presenta un PS ECOG 1. Oltre il 90% dei pazienti presenta uno stadio IIB, III o IV di malattia.

Le caratteristiche della popolazione valutabile sono sovrapponibili a quelle della popolazione ITT.

In Tabella 4B è riportata la classificazione delle risposte al trattamento al momento della rivalutazione nonché lo stato in vita dei pazienti al 31/10/98.

In nessun paziente si è osservata una risposta obiettiva completa o parziale. Nella popolazione ITT, al momento della rivalutazione a 2 mesi, si erano osservate 10 progressioni di malattia mentre 4 pazienti avevano sospeso il trattamento per tossicità o ritiro volontario. Degli 8 pazienti che al momento della rivalutazione non avevano riportato alcun cambiamento nella malattia, tre hanno successivamente interrotto il trattamento per progressione della malattia dopo un periodo di trattamento di 119, 157, 191 giorni, e 2 per decesso dopo 93 e 207 giorni.

In Figura 1B è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dall'inizio del trattamento, stimata con il metodo di Kaplan-Meier. Questa proporzione è del 91% a trenta giorni di follow-up e del 50% a sessanta giorni.

In Figura 2B è presentata la curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier della popolazione in studio. Al 31 ottobre 1998 risultano deceduti 9 pazienti (41%). La percentuale cumulativa di decessi è del 9% a 90 giorni e del 32% a 180 giorni dall'inizio del trattamento.

Per quanto riguarda la valutazione della tossicità, sono stati osservati complessivamente 47 eventi avversi relativi a 21 pazienti (grado di correlazione possibile,

probabile o certo). Tenendo in considerazione solo gli eventi avversi con un grado di correlazione elevato (probabile o certo) con il trattamento (Tabella 5B), sono stati osservati 32 eventi avversi relativi a 17 pazienti. In 8 pazienti gli eventi avversi sono stati giudicati gravi (gradi 3-4 della scala OMS) e in 11 il trattamento è stato interrotto temporaneamente o definitivamente a causa dell'insorgenza di eventi avversi. Gli eventi più frequenti sono stati alterazioni della crasi ematica, diarrea e sonnolenza.

## Discussione

In questo studio il trattamento MDB non ha mostrato attività antitumorale nei confronti del Linfoma non-Hodgkin e della Leucemia Linfoide Cronica. Nei 32 pazienti con diagnosi di LNH e nei 22 pazienti con diagnosi di LLC inseriti nello studio ed eleggibili non si è osservata alcuna risposta obiettiva completa, mentre c'è stata una risposta parziale nel gruppo dei LNH. Questa risposta ha riguardato un paziente di 52 anni con diagnosi di linfoma non-Hodgkin (di tipo centrocitico-centroblastico diffuso, stadio IV) diagnosticato nel giugno '96. Il paziente aveva ricevuto due precedenti linee di chemioterapia (l'ultima nel maggio '97) e, al momento dell'inclusione nella sperimentazione presentava un PS ECOG pari a 0. La risposta parziale è stata verificata a due mesi dall'inclusione nello studio ed è stata confermata a distanza di un mese. Il paziente è ancora in trattamento alla fine di ottobre 1998.

Per tenere conto del fatto che non tutti i soggetti previsti sono stati effettivamente arruolati, per ciascun protocollo è stata calcolata la probabilità che la reale attività del trattamento sia uguale o superiore a  $p_1$ , condizionata al numero di risposte effettivamente osservate, e la probabilità predittiva di superare il numero minimo di risposte necessarie per concludere in favore della attività del trattamento, se fosse stato completato l'arruolamento dei soggetti. Le due probabilità calcolate sono, per i LNH, entrambe  $< 0,001$ . Per quanto riguarda le LLC la probabilità ( $p > p_1$ ) è  $< 0,001$  e la probabilità predittiva è risultata uguale a 0,001.

Il risultato osservato in questo protocollo è non solo largamente inferiore al numero minimo di risposte necessarie per giustificare una prosecuzione della sperimentazione ma, soprattutto, è inferiore ai livelli di risposte oggi ottenibili utilizzando i trattamenti chemioterapici disponibili anche in pazienti in fase avanzata di malattia.

A 1 mese dall'inizio del trattamento, 12 pazienti (37%) con diagnosi di LNH avevano interrotto il trattamento (4 casi per decesso, 7 per progressione e un caso per ritiro volontario); due pazienti con diagnosi di LLC hanno interrotto il trattamento (un caso per decesso e uno per ritiro volontario). Al momento della valutazione della risposta il 72% dei pazienti con diagnosi di LNH e il 45% dei pazienti con diagnosi di LLC era andato incontro a progressione di malattia o a decesso. In totale, è pervenuta alla fine di ottobre 1998 la notizia del decesso di 17 pazienti su 32 (53%) nel gruppo dei pazienti con diagnosi di LNH e di 9 pazienti su 22 (41%) nel gruppo con diagnosi di LLC.

Tenendo in considerazione solo gli eventi avversi con un grado di correlazione elevato con il trattamento, lo studio ha rivelato un'incidenza di eventi avversi del 46% nei pazienti con diagnosi di LNH e del 77% nei pazienti con LLC, e un'incidenza di eventi avversi gravi (grado 3 della scala OMS) rispettivamente del 14% e 36%. Nel complesso il trattamento ha mostrato un profilo di tossicità non trascurabile.

Un commento a parte va riservato all'interpretazione della malattia stabile documentata, nel complesso dei due studi, in 16 su 58 casi alla prima valutazione, con 6 pazienti ancora stazionari all'ultimo follow-up.

Il protocollo 1A prevedeva l'inclusione dei linfomi non-Hodgkin (LNH) definiti "ad istologia aggressiva". Nella storia naturale di questa malattia, in recidiva e/o con

malattia persistente dopo chemioterapia, si possono avere periodi di mesi (più raramente di un anno) con malattia stabile sia in presenza di un trattamento di mantenimento più o meno “blando”, che senza alcun trattamento. Inoltre, la ciclofosfamide (Endoxan) è uno dei farmaci più attivi nella terapia dei LNH sia all’esordio che in recidiva, e viene impiegato, con dosaggi e schemi ovviamente diversi, sia nella terapia di “attacco”, che nei trattamenti di mantenimento a scopo palliativo. La dose di ciclofosfamide somministrata nell’ambito della MDB (50 mg/die p.o.) corrisponde a una dose complessiva mensile di 1.500 mg, ed è molto simile a quella erogata nel corso di una chemioterapia convenzionale quale il CHOP, che prevede 750 mg/mq di ciclofosfamide ogni 21-28 gg (un soggetto di peso e statura media, con una superficie corporea di 1,72 mq, riceve una dose di 1.300 mg/mese). Inoltre, secondo la Working Formulation e la più recente R.E.A.L. (le classificazioni dei linfomi non-Hodgkin internazionalmente più utilizzate), vengono inclusi tra i LNH ad istologia aggressiva anche i cosiddetti linfomi a grado intermedio di malignità “a piccole e medie cellule” (centrocitici diffusi, centrocitici-centroblastici diffusi) che, rispetto alla controparte “a grandi cellule” (centroblastici ed immunoblastici) presentano un andamento più indolente.

La LLC è una patologia a decorso cronico che può avere, anche in stadi avanzati di malattia, una crescita piuttosto lenta associata quindi ad un decorso clinico indolente; pertanto l’assenza di una risposta terapeutica può non essere necessariamente associata a breve sopravvivenza. Inoltre anche in assenza di terapia vi possono essere lunghi periodi di stazionarietà. I dati più recenti della letteratura indicano che pazienti già precedentemente trattati ottengono una risposta terapeutica con farmaci quali la Fludarabina o un’associazione di Ciclofosfamide, Adriblastina e Steroidi, in una percentuale variabile tra il 30 e il 50% dei casi, in rapporto allo stato di sensibilità o refrattarietà alla precedente terapia.

Per i suddetti motivi può anche essere comprensibile la ragione per cui l’arruolamento dei pazienti nel protocollo 1 è stato inferiore al numero previsto. Un arruolamento decisamente inferiore alle previsioni ha riguardato inoltre anche il corrispondente protocollo dello studio osservazionale.

Per tutte le suddette considerazioni non possiamo considerare “inaspettato” il numero di casi con “malattia stabile” (risposta comunque considerata negativa, secondo i parametri internazionalmente utilizzati per valutare l’attività di un trattamento) soprattutto nella valutazione fatta a 1 mese dall’inizio del trattamento. Le stesse considerazioni devono essere tenute presenti per l’unico caso di risposta parziale, considerato che anche la ciclofosfamide da sola, al dosaggio utilizzato, potrebbe giustificare una risposta del genere.

**Tabella 1.- Protocollo 1. Criteri di Eleggibilità**

---

**Criteri di inclusione:**

---

1. Pazienti con diagnosi di Leucemia Linfoide Cronica (LLC) non eleggibili per trattamenti chemio-radioterapici di provata efficacia, in quanto resistenti a due diversi protocolli di trattamento (ad es. chlorambucil e fludarabina).
2. Pazienti con diagnosi di Linfoma non-Hodgkin (LNH) non eleggibili per trattamenti chemio-radioterapici di provata efficacia, in quanto:
  - a. in prima recidiva resistente
  - b. in seconda recidiva
  - c. resistenti a due diversi protocolli terapeutici effettuati alla diagnosi, con diagnosi istologica di alto grado secondo la classificazione Working Formulation (WF) o Revised European American Lymphoma (R.E.A.L.):

W.F. "D" linfoma centroblastico nodulare

W.F. "F" linfoma centrocitico-centroblastico diffuso

W.F. "G" linfoma centroblastico diffuso

W.F. "H" linfoma diffuso immunoblastico

W.F. "I" linfoma linfoblastico T

W.F. "J" linfoma a piccole cellule non clivate di tipo Burkitt

R.E.A.L. linfoma follicolare grado III

“ linfoma diffuso a grandi cellule B

“ linfoma di Burkitt

“ linfoma a grandi cellule B di tipo Burkitt

“ linfoma anaplastico a grandi cellule (ALC)

“ linfoma T periferico a piccole, medie, grandi cellule

“ linfoma T intestinale associato +/- ad enteropatia

“ linfoma T linfoblastico

3. Età 18 anni
4. Aspettativa di vita > 8 settimane
5. Performance Status ECOG = 0, 1, 2, 3
6. Consenso informato scritto.

---

**Criteri di esclusione:**

---

1. Presenza di altre neoplasie maligne con esclusione del carcinoma *in situ* della cervice adeguatamente trattato, o del carcinoma baso o spinocellulare della cute.
  2. Malattie sistemiche importanti di grado serio incompatibili con lo studio (a discrezione dello sperimentatore).
  3. Patologie neurologiche o psichiatriche che non consentano l'ottenimento del consenso informato scritto.
  4. Pazienti con linfoma cutaneo primitivo (istologia a medie e grandi cellule B o T, micosi fungoide, sindrome di Sezery).
  5. Pazienti con AIDS o AIDS related complex .
  6. HIV positività.
  7. Gravidanza o allattamento.
  8. Precedente trattamento con Multitratamento Di Bella (MDB).
-

**Tabella 2.-** *Protocollo 1. Organizzazione dello studio*

<b>Centro</b>	<b>Linfoma non-Hodgkin n. pazienti</b>	<b>Leucemia linfoide cronica n. pazienti</b>
Istituto di Ematologia "L. e A. Seragnoli" <b>Bologna</b>	11	13
Dip. Biotecnologie Cellulari ed Ematologia <b>Roma</b>	15	8
Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista <b>Torino</b>	9	1
<b>Totale</b>	<b>35</b>	<b>22</b>

**Tabella 3A.- Protocollo 1. Linfoma non-Hodgkin. Caratteristiche dei pazienti**

	<b>Popolazione ITT*/valutabile</b>	
<b>N. di pazienti</b>	32	
<b>Sesso</b>		
maschi	19	
femmine	13	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
<b>Età (anni)</b>	58	(25-82)
<b>Tempo dalla diagnosi (mesi)</b>	34	(4-119)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>
<b>Precedente intervento chirurgico</b>		
no	24	(75,0)
curativo	4	(12,5)
palliativo	0	-
altro	4	(12,5)
<b>Precedente radioterapia</b>		
no	19	(59,4)
sì	13	(40,6)
<b>ECOG PS</b>		
0	7	(21,9)
1	8	(25,0)
2	7	(21,9)
3	10	(31,2)
<b>Stadio di malattia</b>		
I	1	(3,1)
I E	1	(3,1)
II	4	(12,5)
II E	1	(3,1)
III	6	(18,8)
IV	19	(59,3)

\* ITT = Intention-to-treat

**Tabella 3B.- Protocollo 1. Leucemia Linfoide Cronica. Caratteristiche dei pazienti**

	<b>Popolazione ITT*</b>		<b>Popolazione valutabile</b>	
<b>N. di pazienti</b>	22		18	
<b>Sesso</b>				
maschi	15		14	
femmine	7		4	
	<i>mediana (range)</i>		<i>mediana (range)</i>	
<b>Età (anni)</b>	62	(44-80)	63	(44-80)
<b>Tempo dalla diagnosi (mesi)</b>	62	(8-152)	62	(13-152)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
<b>Precedente intervento chirurgico</b>				
no	19	(86,4)	16	(89,0)
curativo	0	-	0	-
palliativo	2	(9,1)	1	(5,5)
altro	1	(4,5)	1	(5,5)
<b>Precedente radioterapia</b>				
no	21	(95,5)	17	(94,4)
sì	1	(4,5)	1	(5,6)
<b>ECOG PS</b>				
0	15	(68,2)	11	(61,1)
1	4	(18,2)	4	(22,2)
2	2	(9,1)	2	(11,1)
3	1	(4,5)	1	(5,6)
<b>Stadio di malattia</b>				
I B	1	(4,5)	1	(5,6)
II A	1	(4,5)	1	(5,6)
II B	5	(22,7)	5	(27,8)
III C	3	(13,6)	3	(16,7)
IV C	12	(54,5)	8	(44,4)
<b>Esame emocromocitometrico**</b>				
Globuli bianchi (mm <sup>3</sup> )	42.000		42.000	
Neutrofili (mm <sup>3</sup> )	1.800		1.900	
Linfociti (mm <sup>3</sup> )	34.600		34.600	
Globuli rossi (mm <sup>3</sup> )	3.435.000		3.580.000	
Emoglobina (gr x 100)	11,1		11,7	
Piastrine (mm <sup>3</sup> )	87.500		106.000	

\* ITT = Intention-to-treat

\*\*valori mediani

**Tabella 4A.**– *Protocollo 1. Linfoma non-Hodgkin. Classificazione delle risposte al momento della rivalutazione e stato dei pazienti al 31/10/98*

<b>Classificazione della risposta</b>	<b>N. di risposte (Popolazione ITT)</b>	
	<b>N.</b>	<b>(%)</b>
Risposta completa	0	-
Risposta parziale	1	(3,1)
Nessun cambiamento	8	(25,0)
Progressione	17	(53,1)
Decesso	6	(18,8)
Tossicità o ritiro volontario	0	-
<b>TOTALE</b>	<b>32</b>	<b>(100,0)</b>

<b>Stato in vita (31 ottobre 1998)</b>	<b>Pazienti</b>	
	<b>N.</b>	<b>(%)</b>
Vivo		
Risposta parziale	1	(3,1)
Nessun cambiamento	3	(9,4)
Progressione	10	(31,3)
Deceduto	17	(53,1)
Perso al follow-up	1	(3,1)
<b>TOTALE</b>	<b>32</b>	<b>(100,0)</b>

**Tabella 4B.** – *Protocollo 1. Leucemia Linfoide Cronica.*  
*Classificazione delle risposte al momento della rivalutazione*  
*e stato dei pazienti al 31/10/98*

<b>Classificazione della risposta</b>	<b>N. di risposte</b> (Popolazione ITT)	
	<b>N.</b>	<b>(%)</b>
Risposta parziale o completa	0	-
Nessun cambiamento	8	(36,4)
Progressione	10	(45,4)
Decesso	0	-
Tossicità o ritiro volontario	4	(18,2)
<b>TOTALE</b>	<b>22</b>	<b>(100,0)</b>

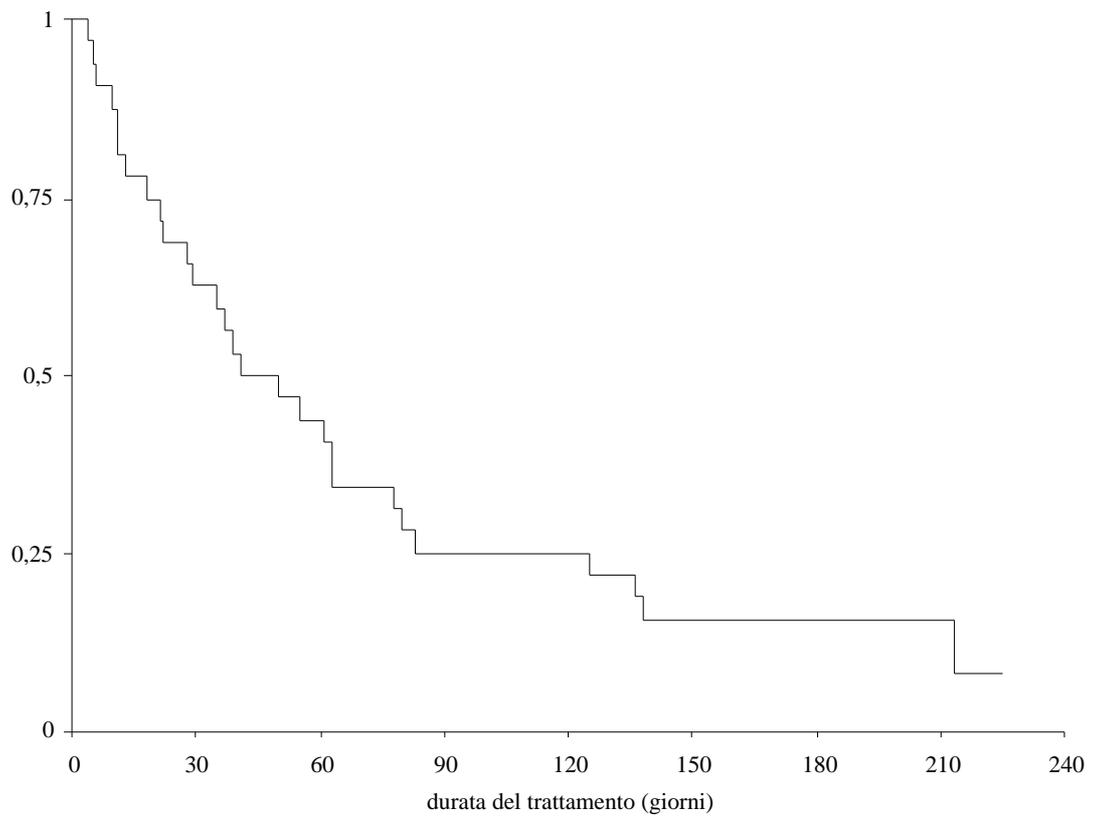
<b>Stato in vita</b> (31 ottobre 1998)	<b>Pazienti</b>	
	<b>N.</b>	<b>(%)</b>
Vivo		
Risposta parziale o completa	0	-
Nessun cambiamento	3	(13,7)
Progressione	9	(40,9)
Deceduto	9	(40,9)
Perso al follow-up	1	(4,5)
<b>TOTALE</b>	<b>22</b>	<b>(100,0)</b>

**Tabella 5A.-** *Protocollo 1. Linfoma non-Hodgkin. Eventi avversi rilevati per i quali è stato stabilito un grado di correlazione probabile o certo con il trattamento MDB (pazienti valutati per la tossicità: 35)*

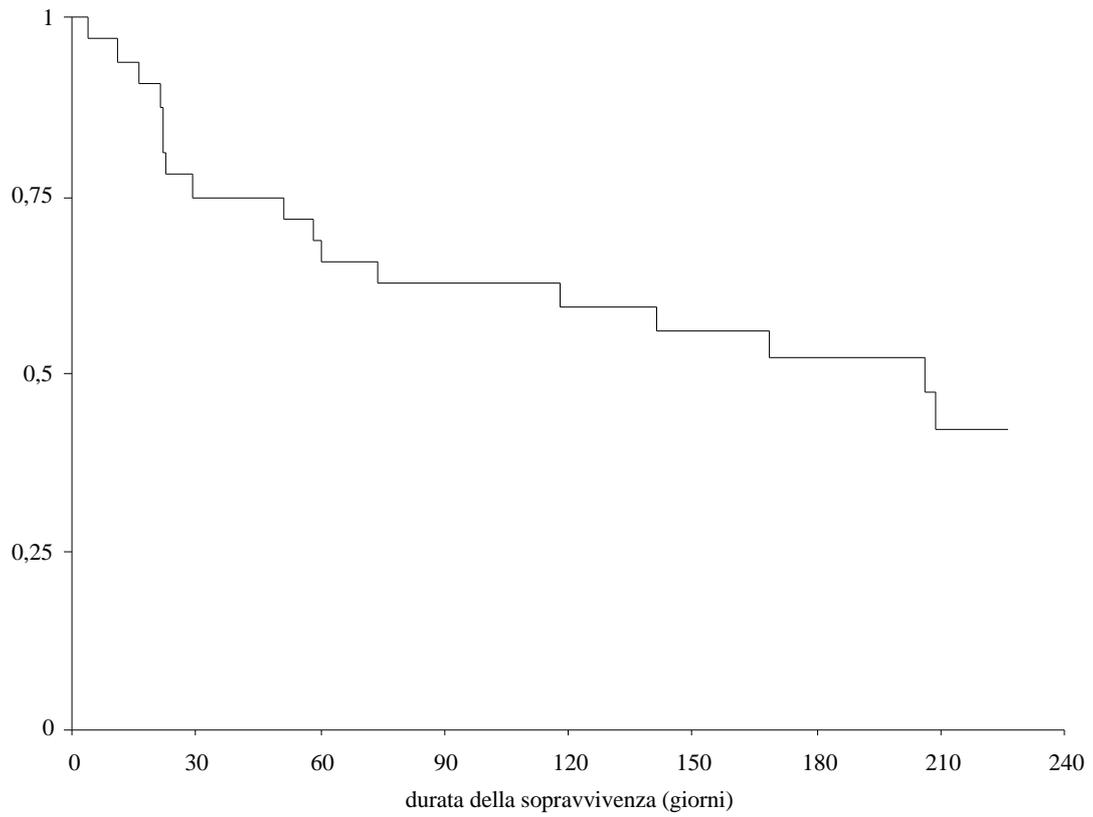
<b>TIPO DI EVENTO</b>	<b>TOTALE EVENTI OMS 1-4</b>	<b>EVENTI GRAVI OMS _ 3</b>
Diarrea	6	1
Nausea-vomito	5	-
Leucopenia	3	2
Sonnolenza	3	-
Anemia	2	-
Granulocitopenia	2	1
Mucosite	2	-
Astinenza da steroidi	1	-
Broncopolmonite	1	1
Cellulite	1	1
Dispnea	1	1
Febbre	1	-
Herpes zoster	1	-
Piastrinopenia	1	-
Glicemia	2	1
<b>TOTALE</b>	<b>32</b>	<b>8</b>
<b>N° di pazienti che hanno presentato almeno 1 evento (% dei pazienti reclutati)</b>	<b>16 (46%)</b>	<b>5 (14%)</b>

**Tabella 5B.-** *Protocollo 1. Leucemia Linfoide Cronica. Eventi avversi rilevati per i quali è stato stabilito un grado di correlazione probabile o certo con il trattamento MDB (pazienti valutati per la tossicità: 22)*

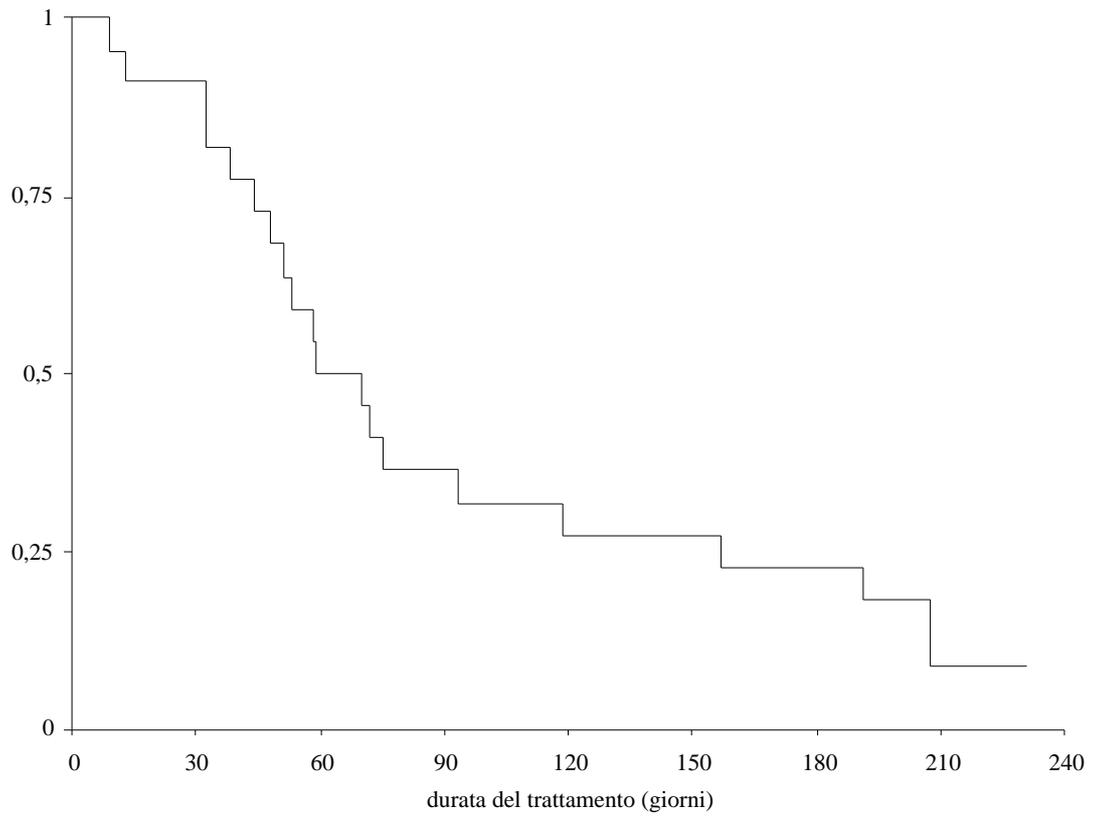
<b>TIPO DI EVENTO</b>	<b>TOTALE EVENTI</b> OMS 1-4	<b>EVENTI GRAVI</b> OMS 3
Piastrinopenia	8	6
Diarrea	7	-
Anemia	5	2
Sonnolenza	4	-
Diabete scompensato	1	1
Herpes zoster	1	-
Leucopenia	1	-
Lipotimia	1	-
Nausea-vomito	1	-
Bilirubina	1	1
GT	1	1
Transaminasi	1	1
<b>TOTALE</b>	<b>32</b>	<b>12</b>
<b>N° di pazienti che hanno presentato almeno 1 evento (% dei pazienti reclutati)</b>	<b>17</b> <b>(77%)</b>	<b>8</b> <b>(36%)</b>



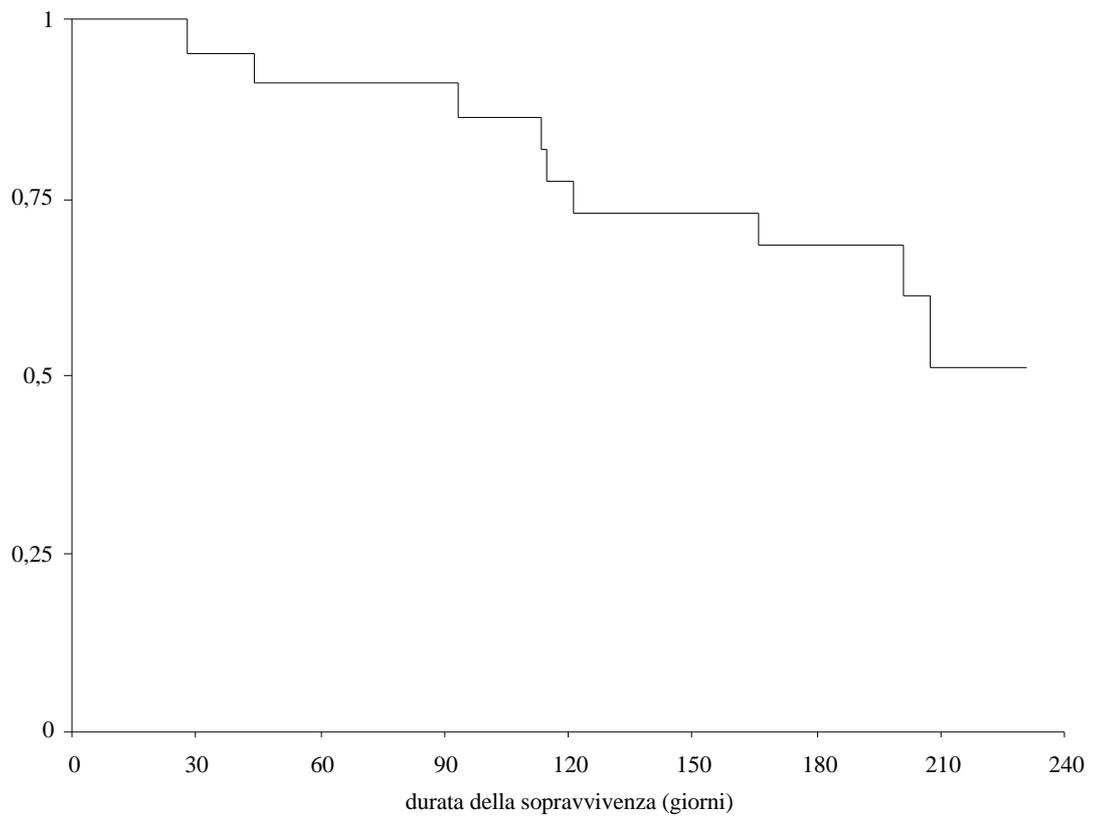
**Figura 1A.-** Protocollo 1. Linfomi non-Hodgkin. Proporzione di pazienti in trattamento dall'inizio dell'osservazione



**Figura 2A.-** Protocollo 1. Linfomi non-Hodgkin. Proporzione cumulativa di pazienti in vita dall'inizio dell'osservazione



**Figura 1B.-** Protocollo 1. Leucemia Linfoide Cronica. Proporzione di pazienti in trattamento dall'inizio dell'osservazione



**Figura 2B.-** Protocollo 1. Leucemia Linfoide Cronica. Proporzione cumulativa di pazienti in vita dall'inizio del trattamento



## PROTOCOLLO 3

### **Pazienti affette da carcinoma mammario metastatico non suscettibili di trattamento ormonoterapico e/o chemioterapico (PS ECOG = 0-2)**

Responsabile: Pier Franco Conte

#### **Popolazione e metodi**

1. *Criteri di selezione delle pazienti.*- Il dettaglio dei criteri di inclusione ed esclusione è riportato in Tabella 1. Nello studio sono state inserite pazienti affette da carcinoma mammario metastatico in progressione, con malattia misurabile e/o valutabile. Le pazienti dovevano avere un PS ECOG = 0-2 (Appendice 1), e dovevano aver già ricevuto almeno una linea di trattamento ormonoterapico o chemioterapico.

2. *Valutazioni cliniche.*- Per la valutazione della risposta al trattamento venivano considerate le lesioni misurabili (uni e bidimensionalmente) e le lesioni non misurabili ma valutabili.

Il protocollo di valutazione basale prevedeva l'esame obiettivo, la valutazione del PS, gli esami ematochimici di routine, l'ECG, oltre alle indagini clinico-strumentali atte a valutare l'estensione della malattia. Era previsto un controllo mensile con esame obiettivo e valutazione della tossicità. La ripetizione delle indagini clinico-strumentali necessarie per la valutazione della risposta era effettuata ogni mese per le pazienti con precedente ormonoterapia ma non pretrattate con chemioterapia e ogni due mesi per le pazienti già pretrattate con chemioterapia.

3. *Trattamento sperimentale.*- Il protocollo terapeutico sperimentale è descritto in dettaglio in Appendice 2. In questo studio veniva utilizzata l'octreotide alla dose di 0,5 mg x 2/die per via sottocutanea. In caso di tossicità gastrointestinale era prevista la somministrazione prolungata mediante siringa temporizzata. La ciclofosfamide poteva essere utilizzata a discrezione del medico, dopo un congruo periodo di osservazione e in assenza di leucopenia.

4. *Classificazione della risposta e considerazioni statistiche.*- Per l'inserimento in studio prima dell'inizio del trattamento le pazienti dovevano aver completato gli accertamenti necessari a verificarne l'eleggibilità ed essere registrate telefonicamente presso il Centro MDB dell'Ospedale Santa Chiara di Pisa (che ha svolto la funzione di Centro coordinatore).

La risposta al trattamento è stata valutata utilizzando i criteri OMS (Appendice 3A). La valutazione della risposta prende in considerazione la prima valutazione delle pazienti effettuata dopo 1 o 2 mesi dall'inizio del trattamento; tutte le risposte positive (parziali o complete) confermate sono state considerate come tali indipendentemente dall'intervallo di tempo trascorso dall'inizio del trattamento MDB.

Le pazienti che hanno interrotto il trattamento per tossicità o ritiro volontario e non si sono sottoposte alle indagini necessarie per la valutazione della risposta sono incluse solo nella popolazione ITT, mentre i casi che sono stati comunque valutati sono classificati in base alla risposta osservata ed inclusi anche nella popolazione valutabile. Nelle analisi sulla proporzione di risposte, inoltre, le pazienti decedute dopo progressione di malattia documentata clinicamente o strumentalmente sono classificate come progressioni, mentre se non esisteva documentazione di una progressione la paziente veniva classificata come deceduta. Le pazienti classificate come stabili alla prima rivalutazione, ma in progressione o decedute entro tre mesi dalla registrazione venivano classificate rispettivamente come progressioni o decessi.

Tutte le documentazioni disponibili, relative alla valutazione della risposta al trattamento sperimentale, sono state riesaminate e classificate dal Comitato indipendente per la revisione degli end points, all'oscuro della classificazione originale dell'investigatore. I risultati sono presentati integrando le due valutazioni, secondo i seguenti criteri:

- i casi in cui il Comitato di revisione ha potuto esaminare la documentazione sono stati classificati in base a quest'ultima valutazione;
- i casi che il Comitato ha considerato non valutabili perché la valutazione, data la sede delle lesioni, era possibile solo con l'esame obiettivo, sono stati classificati in base alle valutazioni dell'investigatore;
- i casi in cui invece esisteva una documentazione verificabile, ma questa è stata considerata inadeguata dal Comitato di revisione, sono stati classificati come non valutabili;
- tutti gli altri casi sono stati classificati in base alle valutazioni dell'investigatore.

Lo studio era disegnato come uno studio non controllato a uno stadio per discriminare con una potenza del 95% e un errore del 5% tra l'ipotesi ( $p_0$ ) di una percentuale di risposte pari al 5%, ritenuta insufficiente a giustificare ulteriori studi clinici e l'ipotesi ( $p_1$ ) di una percentuale di risposte pari al 25%, ritenuta clinicamente interessante. A questo scopo era necessario arruolare 34 pazienti, e lo studio sarebbe stato considerato positivo con l'osservazione di almeno 5 risposte obiettive.

## Risultati

Delle 34 pazienti previste dal protocollo dello studio ne sono state reclutate 33, fra il 12 marzo e il 30 giugno 1998. Il numero di pazienti reclutate da ciascuno dei 5 centri partecipanti è presentato in Tabella 2. Le principali caratteristiche delle pazienti sono illustrate in Tabella 3. Tutte le pazienti sono state incluse nella popolazione Intention-to-treat (ITT). L'età mediana delle pazienti è di 54 anni (range 34-85 anni) e il tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'inizio del trattamento è di 78 mesi (range 9-166 mesi). Ventotto delle 33 pazienti avevano in passato subito un intervento chirurgico con intento curativo, e tutte avevano ricevuto almeno un ciclo di chemioterapia e/o di ormonoterapia. In particolare, 27 (82%) pazienti erano state sottoposte a ormonoterapia, 31 (94%) a chemioterapia. Delle pazienti sottoposte a chemioterapia, 5 (15%) avevano ricevuto chemioterapia solo a scopo precauzionale, mentre le restanti 28 (85%) erano state sottoposte a chemioterapia per la situazione metastatica (nella metà dei casi preceduta da una chemioterapia adiuvante).

Le caratteristiche della popolazione valutabile sono sovrapponibili a quelle della popolazione ITT.

In Tabella 4 è riportata la classificazione delle risposte al trattamento al momento della rivalutazione nonché lo stato in vita dei pazienti al 31/10/98.

Nella popolazione ITT, al momento della rivalutazione, non è stata osservata nessuna risposta obiettiva completa mentre in una paziente, in trattamento da 149 giorni, è stata osservata una risposta parziale. Si erano osservati, inoltre, 4 decessi e 23 progressioni di malattia, mentre una paziente aveva sospeso il trattamento per tossicità, entro 2 mesi dall'inizio del trattamento. Delle 4 pazienti che, secondo la rivalutazione del Comitato di revisione, non avevano riportato alcun cambiamento nella malattia, una ha successivamente interrotto il trattamento per ritiro volontario (dopo 119 giorni dall'inizio del trattamento), due hanno interrotto il trattamento per progressione della malattia dopo 139 e 189 giorni dall'inizio; la paziente ancora in trattamento (età 65 anni e Performance Status iniziale pari a 0) aveva avuto la prima diagnosi di malattia 24 mesi prima dell'inizio del trattamento.

In Figura 1 è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dalla registrazione, stimata con il metodo di Kaplan-Meier. Questa

proporzione diminuisce rapidamente ed è del 79% a trenta giorni, e del 39% a sessanta giorni.

In Figura 2 è presentata la curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier della popolazione in studio. Al 31 ottobre 1998 risultano decedute 16 pazienti (48%). Il tempo mediano di sopravvivenza è stato stimato di 177 giorni. La percentuale cumulativa di decessi a trenta giorni dall'inizio del trattamento è del 9%, e 18% a sessanta giorni.

Per quanto riguarda la valutazione della tossicità, sono stati considerati soltanto gli eventi avversi potenzialmente correlabili al trattamento (grado di correlazione possibile, probabile o certo). Complessivamente sono stati osservati 42 eventi avversi relativi a 18 pazienti. Tenendo in considerazione solo gli eventi avversi con un grado di correlazione elevato (probabile o certo) con il trattamento (Tabella 5), sono stati osservati 34 eventi avversi relativi a 17 pazienti. In 2 pazienti gli eventi avversi sono stati giudicati gravi (grado 3-4 della scala OMS) e in 4 il trattamento è stato interrotto temporaneamente o definitivamente a causa dell'insorgenza di eventi avversi. Gli eventi più frequenti sono stati disturbi gastrointestinali (nausea-vomito, diarrea e dolori addominali) e sonnolenza.

## Discussione

In questo studio il trattamento MDB non ha mostrato un'attività antitumorale di qualche interesse clinico nei confronti del carcinoma mammario metastatico, pretrattato con ormonoterapia e/o chemioterapia. Nelle 33 pazienti inserite nello studio non si è osservata alcuna risposta obiettiva completa, mentre in una paziente c'è stata una risposta parziale. Questa risposta, osservata ecograficamente in una paziente con metastasi epatiche precedentemente trattata con due linee di terapia adiuvante, non è stata verificata da parte del Comitato di revisione per l'assenza di una documentazione TAC; è comparsa a 4 mesi dall'inizio del trattamento sperimentale ed è stata confermata dopo un mese, alla fine di ottobre 1998. La paziente è ancora in trattamento.

Questo risultato è largamente inferiore rispetto al numero minimo di risposte necessarie per giustificare una prosecuzione della sperimentazione, che era di almeno 5 risposte su 34 (15%).

Dopo un mese dall'inizio del trattamento 7 pazienti (21%) avevano già interrotto il trattamento: 6 per progressione di malattia o per decesso, e una paziente per tossicità. Alla fine di ottobre 1998, delle 33 pazienti inserite nello studio, solo 2 erano ancora in trattamento, una con malattia stabile e l'altra in risposta parziale, 16 pazienti erano decedute e 14 erano in progressione di malattia. Un'ultima paziente, che aveva rifiutato di proseguire il trattamento, risulta in vita ma persa al follow-up. Il tempo mediano all'interruzione del trattamento è stato di circa 2 mesi mentre la sopravvivenza mediana stimata è stata di circa 6 mesi.

Tenendo in considerazione solo gli eventi avversi con un grado di correlazione elevato con il trattamento, lo studio ha rivelato un'incidenza del 51% di eventi avversi e del 6% di eventi avversi gravi (grado 3 della scala OMS). Nel complesso il trattamento ha mostrato un profilo di tossicità non trascurabile.

Per un'interpretazione complessiva di questi risultati, è necessario considerare le caratteristiche della popolazione di pazienti in studio, e in particolare l'età, abbastanza giovane, il buon Performance Status, e la prevalenza di pazienti con metastasi viscerali. Inoltre 31 su 33 pazienti avevano ricevuto precedente chemioterapia, e solo 7 non avevano ricevuto almeno una linea di chemioterapia per la malattia metastatica. Quasi la metà delle pazienti (16/33) aveva ricevuto più di una linea chemioterapica per la situazione metastatica. Circa i 3/4 delle pazienti avevano ricevuto precedenti ormonoterapie. Nonostante si tratti quindi di una popolazione con una probabilità di risposta ai trattamenti convenzionali abbastanza bassa (20-25%), un trattamento attivo avrebbe dovuto comunque dare luogo a 6-9 risposte.

La sopravvivenza mediana attesa delle pazienti con carcinoma mammario metastatico trattate con una prima linea chemioterapica e/o ormonoterapica è superiore ai

24 mesi e circa il 15-20% delle pazienti è viva a 5 anni dalla diagnosi di metastasi. Le pazienti inserite nel protocollo sperimentale MDB sono eterogenee dal punto di vista dei pregressi trattamenti: 7 pazienti non avevano ricevuto chemioterapia per la malattia metastatica, 10 pazienti avevano ricevuto una linea chemioterapica e 16 pazienti più di una linea chemioterapica; 25 pazienti inoltre erano state trattate anche con ormonoterapia. La sopravvivenza mediana delle pazienti trattate con chemioterapia di seconda linea per la malattia metastatica varia nei vari studi clinici dai 6 agli 11 mesi. Pur con le cautele dovute all'eterogeneità delle pazienti inserite nel presente studio ed ai possibili bias di selezione quando si confrontano studi diversi, si può ragionevolmente concludere che il trattamento MDB non ha indotto un prolungamento della sopravvivenza e che la sopravvivenza osservata si colloca al limite inferiore rispetto agli studi clinici che utilizzano chemioterapia di seconda linea.

**Tabella 1.- Protocollo 3. Criteri di Eleggibilità****Criteri di inclusione:**

1. Diagnosi istologica o citologica di carcinoma mammario. Malattia metastatica, con presenza di malattia misurabile (bidimensionalmente o unidimensionalmente) e/o valutabile.
2. Malattia in progressione dopo almeno una linea di chemioterapia e/o ormonoterapia per la fase metastatica.
3. Età 18 anni.
4. Performance Status ECOG 0,1,2.
5. Consenso informato scritto.

**Criteri di esclusione:**

1. Presenza di altre neoplasie maligne con esclusione del carcinoma *in situ* della cervice adeguatamente trattato, o del carcinoma baso o spinocellulare della cute.
2. Malattie sistemiche importanti di grado serio incompatibili con lo studio (a discrezione dello sperimentatore).
3. Contemporanea somministrazione di altri farmaci antineoplastici.
4. Patologie neurologiche o psichiatriche che non consentano l'ottenimento del consenso informato scritto.
5. Gravidanza o allattamento.
6. Precedente trattamento con Multiterapia Di Bella (MDB).

**Tabella 2.- Protocollo 3. Organizzazione dello studio**

<b>Centro</b>	<b>n. pazienti</b>
Istituto Nazionale Ricerca sul Cancro <b>Genova</b>	5
Istituto Nazionale Tumori <b>Milano</b>	7
Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale <b>Napoli</b>	6
Ospedale S. Chiara <b>Pisa</b>	8
Istituto Regina Elena <b>Roma</b>	7
<b>Totale</b>	<b>33</b>

**Tabella 3.- Protocollo 3. Caratteristiche delle pazienti**

	<b>Popolazione ITT*</b>		<b>Popolazione valutabile</b>	
<b>N. di pazienti</b>	33		32	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
<b>Età (anni)</b>	54	(34-85)	54	(34-85)
<b>Tempo dalla diagnosi (mesi)</b>	78	(9-166)	80	(9-166)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
<b>Tipo di diagnosi</b>				
istologica	32	(97,0)	32	(100,0)
citologica	1	(3,0)	0	-
<b>Precedente intervento chirurgico</b>				
no	3	(9,1)	2	(6,2)
curativo	28	(84,8)	28	(87,5)
palliativo	2	(6,1)	2	(6,2)
<b>Precedente chemioterapia</b>				
no	2	(6,1)	2	(6,2)
adiuvante	5	(15,2)	4	(12,5)
per malattia metastatica	13	(39,4)	13	(40,6)
adiuvante e per malattia metastatica	13	(39,4)	13	(40,6)
<b>Precedente ormonoterapia</b>				
no	6	(18,2)	5	(15,6)
adiuvante	2	(6,1)	2	(6,2)
per malattia metastatica	13	(39,4)	13	(40,6)
adiuvante e per malattia metastatica	12	(36,4)	12	(37,5)
<b>Precedente radioterapia</b>				
no	10	(30,3)	10	(31,3)
sì	23	(69,7)	22	(68,7)
<b>ECOG PS</b>				
0	13	(39,4)	13	(40,6)
1	13	(39,4)	13	(40,6)
2	7	(21,2)	6	(18,8)
<b>Sito metastatico dominante</b>				
encefalo	1	(3,0)	1	(3,1)
fegato/polmone	26	(78,8)	26	(81,3)
ossa	4	(12,1)	3	(9,4)
parti molli/linfonodi	2	(6,1)	2	(6,2)
<b>Numero di siti metastatici</b>				
uno	13	(39,4)	13	(40,6)
due	11	(33,3)	10	(31,3)
tre	5	(15,2)	5	(15,6)
quattro	4	(12,1)	4	(12,5)

\* ITT = Intention-to-treat

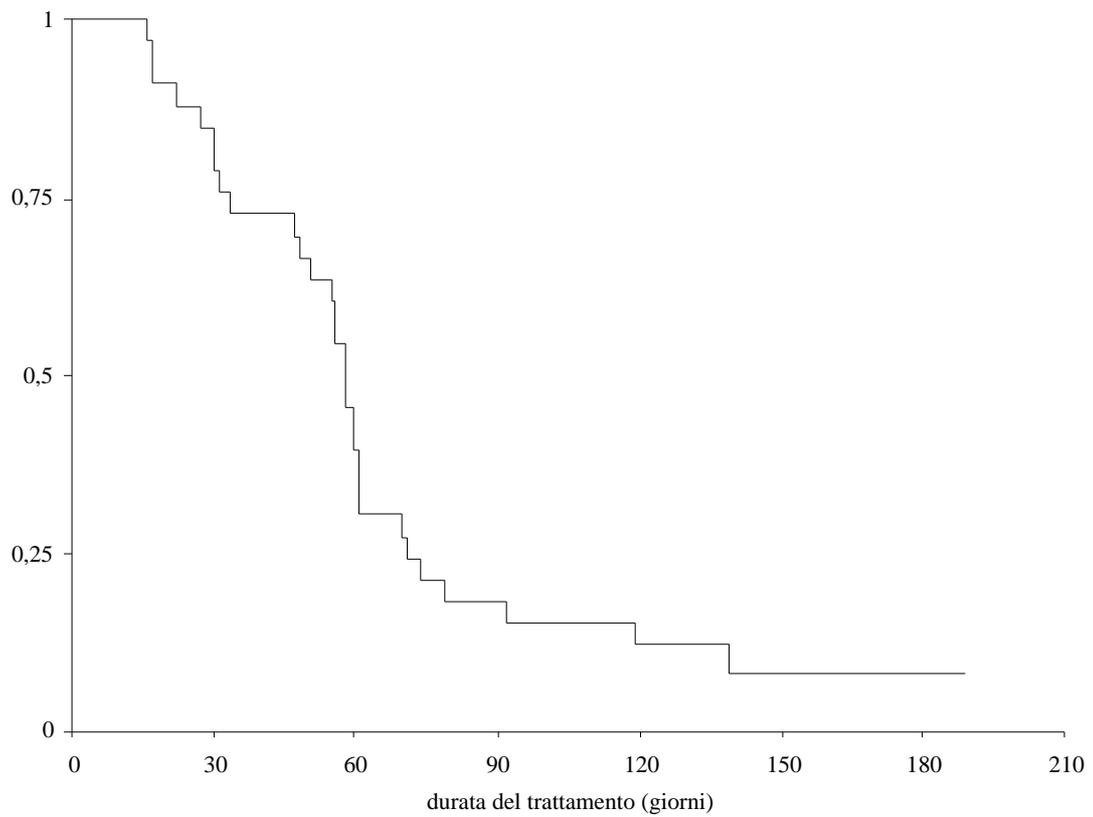
**Tabella 4.**– *Protocollo 3. Classificazione delle risposte al momento della rivalutazione e stato delle pazienti al 31/10/98*

<b>Classificazione della risposta</b>	<b>N. di risposte (Popolazione ITT)</b>	
	<b>N.</b>	<b>(%)</b>
Risposta completa	0	-
Risposta parziale	1	(3,0)
Nessun cambiamento	4	(12,1)
Progressione	23	(69,8)
Decesso	4	(12,1)
Tossicità o ritiro volontario	1	(3,0)
<b>TOTALE</b>	<b>33</b>	<b>(100,0)</b>

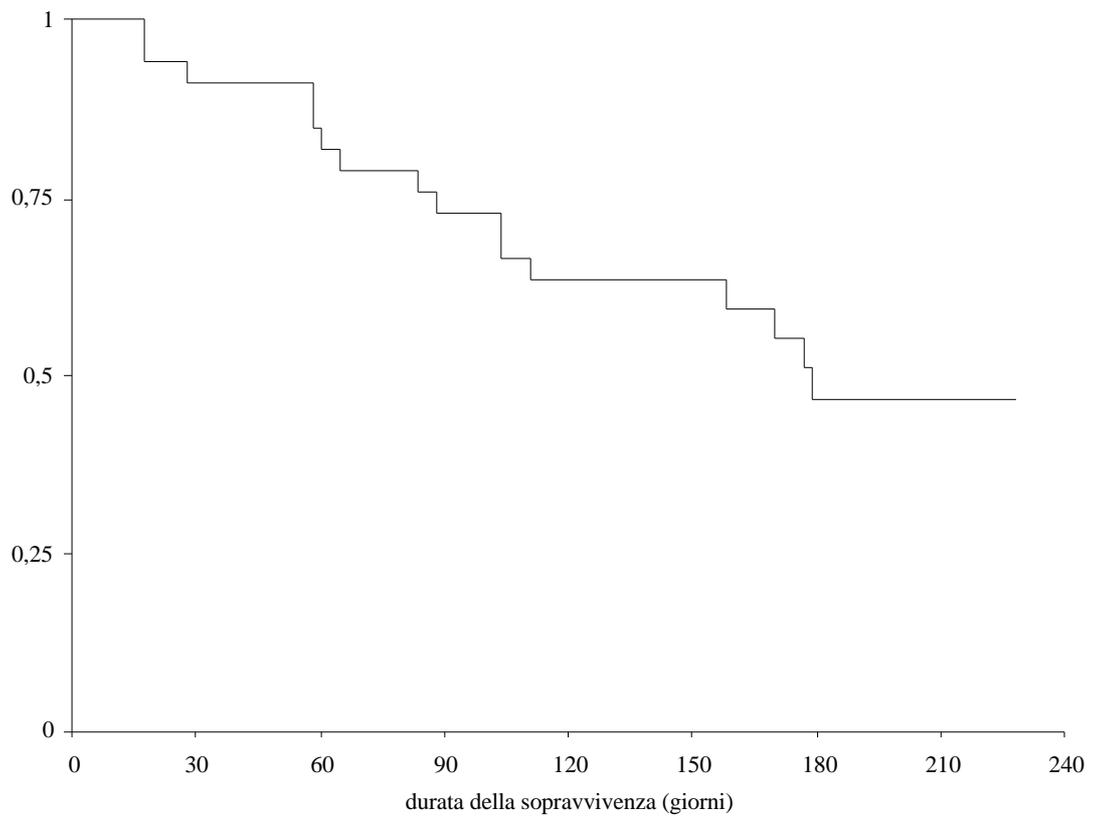
<b>Stato in vita (31 ottobre 1998)</b>	<b>Pazienti</b>	
	<b>N.</b>	<b>(%)</b>
Viva		
Risposta parziale	1	(3,0)
Nessun cambiamento	1	(3,0)
Progressione	14	(42,4)
Deceduta	16	(48,6)
Persa al follow-up	1	(3,0)
<b>TOTALE</b>	<b>33</b>	<b>(100,0)</b>

**Tabella 5.-** Protocollo 3. Eventi avversi rilevati per i quali è stato stabilito un grado di correlazione probabile o certo con il trattamento MDB (pazienti valutati per la tossicità: 33)

<b>TIPO DI EVENTO</b>	<b>TOTALE EVENTI</b> OMS 1-4	<b>EVENTI GRAVI</b> OMS _ 3
Nausea-vomito	14	2
Sonnolenza	5	-
Diarrea	4	2
Astenia	2	1
Dolori addominali	2	-
Secchezza fauci	2	-
Anoressia	1	-
Emorragia sito di inoculazione	1	-
Eritema	1	-
Ipotensione	1	1
Sudorazione	1	-
<b>TOTALE</b>	<b>34</b>	<b>6</b>
<b>N° di pazienti che hanno presentato almeno 1 evento (% delle pazienti reclutate)</b>	<b>17</b> <b>(51%)</b>	<b>2</b> <b>(6%)</b>



**Figura 1.-** Protocollo 3. Proporzioe di pazienti in trattamento dall'inizio dell'osservazione



**Figura 2.-** Protocollo 3. Proporzione cumulativa di pazienti in vita dall'inizio del trattamento

## PROTOCOLLO 5

### Pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico

Responsabile: Silvio Monfardini

#### Popolazione e metodi

1. *Criteri di selezione dei pazienti.*- Il dettaglio dei criteri di inclusione e di esclusione è riportato in Tabella 1. Per essere inclusi nello studio i pazienti dovevano presentare le seguenti caratteristiche principali: diagnosi istologica o citologica di carcinoma polmonare metastatico non a piccole cellule (CPNPC) di tipo epidermoide o di altro istotipo (adenocarcinoma, grandi cellule, misto), in progressione di malattia; presenza di malattia misurabile; Performance Status ECOG 2. Sulla base della presenza o meno di un precedente trattamento chemioterapico sono stati individuati due sottogruppi di pazienti: pazienti in seconda linea (pazienti pretrattati) e pazienti in prima linea (pazienti non pretrattati).

2. *Valutazioni cliniche.*- Venivano considerate valutabili le lesioni misurabili bidimensionalmente. Non erano eleggibili per lo studio pazienti che presentavano solo lesioni valutabili ma non misurabili. Il protocollo di valutazione basale prevedeva l'esame obiettivo, la valutazione del PS, gli esami ematochimici di routine, l'ECG, oltre alle indagini clinico-strumentali atte a valutare l'estensione della malattia. Era previsto un controllo mensile con valutazione della risposta obiettiva mediante esami clinico-strumentali, valutazione della tossicità ed esecuzione degli esami ematochimici.

3. *Trattamento sperimentale.*- Il protocollo terapeutico sperimentale è descritto in dettaglio in Appendice 2. In questo studio veniva utilizzata l'octreotide alla dose di 0,5 mg x 2/die per via sottocutanea. In caso di tossicità gastrointestinale era prevista la somministrazione prolungata mediante siringa temporizzata. Nel protocollo 5 lo schema di trattamento prevedeva l'aggiunta della ciclofosfamide, alla dose di 50 mg/die, in caso di progressione di malattia, oppure dopo tre mesi di stazionarietà di malattia, o in caso di risposta parziale o completa confermata.

4. *Classificazione della risposta e valutazioni statistiche.*- Per l'inserimento in studio, i pazienti prima dell'inizio del trattamento dovevano aver completato gli accertamenti necessari per verificarne l'eleggibilità ed essere registrati telefonicamente al Centro MDB presso l'Ufficio Sperimentazioni Cliniche Controllate dell'Istituto Nazionale Tumori di Napoli (che ha svolto la funzione di Centro coordinatore).

La risposta al trattamento è stata valutata utilizzando i criteri OMS (Appendice 3A). La valutazione della risposta è stata effettuata un mese dopo l'inizio del trattamento con ciclofosfamide (e cioè, per i pazienti con stazionarietà della patologia, dopo quattro mesi dall'inizio della MDB, e per i pazienti in progressione prima della fine del terzo mese, un mese dopo l'insorgenza della progressione). I pazienti che hanno interrotto il trattamento per tossicità o ritiro volontario e non si sono sottoposti alle indagini necessarie per la valutazione della risposta sono inclusi solo nella popolazione ITT. Nelle analisi sulla proporzione di risposte, inoltre, i pazienti deceduti dopo progressione di malattia documentata clinicamente o strumentalmente sono classificati come progressioni, mentre se non esisteva documentazione di una progressione il paziente veniva classificato come

deceduto. I casi di malattia stabile che sono progrediti o deceduti entro quattro mesi dall'inizio del trattamento sono stati classificati in base a quest'ultimo evento.

Tutte le documentazioni disponibili, relative alla valutazione della risposta al trattamento sperimentale, sono state riesaminate e classificate dal Comitato indipendente per la revisione degli end points, all'oscuro della classificazione originale dell'investigatore. I risultati sono presentati integrando le due valutazioni, secondo i seguenti criteri:

- i casi in cui il Comitato di revisione ha potuto esaminare la documentazione sono stati classificati in base a quest'ultima valutazione;
- i casi che il Comitato ha considerato non valutabili perché la valutazione, data la sede delle lesioni, era possibile solo con l'esame obiettivo, sono stati classificati in base alle valutazioni dell'investigatore;
- i casi in cui invece esisteva una documentazione verificabile, ma questa è stata considerata inadeguata dal Comitato di revisione, sono stati classificati come non valutabili;
- tutti gli altri casi sono stati classificati in base alle valutazioni dell'investigatore.

Nella pianificazione della sperimentazione era originariamente previsto, sia nei pazienti pretrattati che non pretrattati, lo studio separato dell'istotipo epidermoide rispetto agli altri istotipi. Tale separazione è stata ritenuta clinicamente non rilevante dal Comitato Guida della sperimentazione e non tenuta in considerazione nell'arruolamento dei pazienti.

Lo studio era disegnato come uno studio non controllato per discriminare con una potenza del 95% e un errore del 5% tra l'ipotesi ( $p_0$ ) di una percentuale di risposte pari al 5%, ritenuta insufficiente a giustificare ulteriori studi clinici e l'ipotesi ( $p_1$ ), ritenuta clinicamente interessante, di una percentuale di risposte pari al 20% nel caso dei pazienti già pretrattati e del 25% nel caso dei pazienti non pretrattati. A questo scopo era necessario arruolare 50 pazienti che avessero ricevuto un precedente trattamento chemioterapico e 69 pazienti senza precedente trattamento. Lo studio sarebbe stato considerato positivo con l'osservazione, nei due gruppi in studio, di rispettivamente 6 e 12 risposte obiettive.

## Risultati

I risultati dello studio vengono presentati separatamente per i pazienti pretrattati e non pretrattati.

*5A) Pazienti con precedente chemioterapia.*- Nei 9 centri partecipanti sono stati arruolati 67 pazienti dal 18 marzo al 30 giugno 1998. Un paziente è stato successivamente escluso perché deceduto prima dell'inizio del trattamento. Un altro paziente è stato escluso perché in malattia non metastatica. Il numero di pazienti reclutati da ciascuno dei 9 centri partecipanti è presentato in Tabella 2. Le principali caratteristiche dei pazienti sono illustrate in Tabella 3A. Per 65 i pazienti sono soddisfatti i criteri maggiori di eleggibilità per cui sono inclusi nella popolazione Intention-to-treat (ITT).

L'età mediana dei pazienti è di 62 anni (range 31-78 anni), il rapporto maschi/femmine è di 4,4 e il tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'inizio del trattamento è stato di 12 mesi (range 3-83 mesi). Ventitré pazienti avevano ricevuto un precedente intervento chirurgico e 39 una precedente radioterapia. Rispetto ai valori di Performance Status ECOG, la maggior parte (il 52%) presentava un valore pari a uno e il 35% un valore pari a due. Il 35% dei pazienti presentava tre siti metastatici, e il 29% un numero di siti maggiore o uguale a quattro. Tredici pazienti sono inclusi solo nella popolazione ITT (4 pazienti per tossicità o ritiro volontario prima della ristadiazione, 4 in

quanto giudicati non valutabili, e i restanti 5 per aver effettuato più di una precedente linea di chemioterapia). Le caratteristiche della popolazione valutabile sono sovrapponibili a quelle della popolazione ITT.

In Tabella 4A è riportata la classificazione delle risposte al trattamento al momento della rivalutazione nonché lo stato in vita dei pazienti al 31/10/98.

In nessun paziente si è osservata una risposta obiettiva completa o parziale. Nella popolazione ITT, al momento della rivalutazione, si erano osservati 29 decessi e 28 progressioni di malattia, mentre 4 pazienti avevano sospeso il trattamento per tossicità o ritiro volontario. Solo un paziente si presentava in una situazione di stazionarietà della malattia. Alla fine di ottobre 1998 oltre la metà dei pazienti (61%) inclusi nella sperimentazione erano deceduti.

In Figura 1A è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dall'inizio del trattamento, stimata con il metodo di Kaplan-Meier. Questa proporzione è dell'85% a trenta giorni di follow-up e del 57% a sessanta giorni. In Figura 2A è presentata la curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier della popolazione in studio. Al 31 ottobre 1998 risultano deceduti 40 pazienti (61%). Il tempo mediano di sopravvivenza è stato di 104 giorni. La percentuale cumulativa di decessi è del 42% a 90 giorni e del 65% a 180 giorni dall'inizio del trattamento.

Per quanto riguarda la valutazione della tossicità, sono stati considerati soltanto gli eventi avversi potenzialmente correlabili al trattamento (grado di correlazione possibile, probabile o certo). Complessivamente sono stati osservati 64 eventi avversi relativi a 29 pazienti. Tenendo in considerazione solo gli eventi avversi con un grado di correlazione elevato (probabile o certo) con il trattamento (Tabella 5A), sono stati osservati 31 eventi avversi relativi a 16 pazienti. In 3 pazienti gli eventi avversi sono stati giudicati gravi (grado 3-4 della scala OMS) e in 6 il trattamento è stato interrotto temporaneamente o definitivamente a causa dell'insorgenza di eventi avversi. Gli eventi più frequenti erano costituiti da disturbi gastrointestinali (nausea-vomito e diarrea).

*5B) Pazienti senza precedente chemioterapia.*- Negli 8 Centri partecipanti sono stati arruolati 52 pazienti dal 17 marzo al 26 giugno 1998. Un paziente è stato escluso in quanto non ha assunto il trattamento sperimentale in studio. Il numero di pazienti reclutati da ciascuno dei centri è presentato in Tabella 2. Le principali caratteristiche dei pazienti sono illustrate in Tabella 3B. Per 51 pazienti sono soddisfatti i criteri maggiori di eleggibilità per cui sono inclusi nella popolazione Intention-to-treat (ITT).

L'età mediana dei pazienti è di 67 anni (range 45-78 anni), il rapporto maschi/femmine è di 6,3 e il tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'inizio del trattamento è stato di 3 mesi (range 0-112 mesi). Diciassette pazienti avevano ricevuto un precedente intervento chirurgico e 12 una precedente radioterapia. Rispetto ai valori di PS ECOG, la maggior parte (il 59%) presentava un valore pari a uno. Il 43% dei pazienti presentava due siti metastatici, e il 39% tre siti. Le caratteristiche della popolazione valutabile sono sovrapponibili a quelle della popolazione ITT.

In Tabella 4B è riportata la classificazione delle risposte al trattamento al momento della rivalutazione nonché lo stato in vita dei pazienti al 31/10/98.

In nessun paziente si è osservata una risposta obiettiva completa o parziale. Nella popolazione ITT, al momento della rivalutazione, si erano osservati 13 decessi e 27 progressioni di malattia, mentre 4 pazienti avevano sospeso il trattamento per tossicità o ritiro volontario. Per 6 non si sono osservate modificazioni nello stato della malattia. Alla fine di ottobre 1998 il numero dei decessi era salito a 20 (39%).

In Figura 1B è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dall'inizio del trattamento, stimata con il metodo di Kaplan-Meier. Questa proporzione è del 94% a trenta giorni di follow-up e del 71% a sessanta giorni. In Figura

2B è presentata la curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier della popolazione in studio. Al 31 ottobre 1998 risultano deceduti 20 pazienti (39%). La percentuale cumulativa di decessi è del 27% a 90 giorni e del 41% a 180 giorni dall'inizio del trattamento.

Per quanto riguarda la valutazione della tossicità, sono stati osservati complessivamente 24 eventi avversi relativi a 18 pazienti (grado di correlazione possibile, probabile o certo). Tenendo in considerazione solo gli eventi avversi con un grado di correlazione elevato (probabile o certo) con il trattamento (Tabella 5B), sono stati osservati 16 eventi avversi relativi a 13 pazienti. In 4 pazienti il trattamento è stato interrotto temporaneamente a causa dell'insorgenza di eventi avversi. Gli eventi più frequenti erano costituiti da disturbi gastrointestinali (nausea-vomito e diarrea).

## Discussione

In questo studio il trattamento MDB non ha mostrato attività antitumorale nei confronti del carcinoma polmonare non a piccole cellule. Ciò vale sia per i pazienti che avevano già ricevuto un precedente ciclo di chemioterapia sia per i pazienti che hanno ricevuto come primo trattamento l'MDB. In nessuno dei 118 pazienti inclusi in questo protocollo si è osservata alcuna risposta obiettiva completa o parziale. Va inoltre ricordato che il livello di risposte obiettive oggi ottenibile utilizzando i trattamenti chemioterapici disponibili non è inferiore al 40% per i pazienti che non hanno mai ricevuto una precedente chemioterapia e al 20% per coloro che hanno ricevuto una precedente linea chemioterapica.

Per tenere conto del fatto che, nel caso del protocollo dei pazienti non pretrattati, non tutti i soggetti previsti sono stati effettivamente arruolati, è stata calcolata la probabilità che la reale attività del trattamento sia uguale o superiore a  $p_1$ , condizionata al numero di risposte effettivamente osservate, e la probabilità predittiva di superare il numero minimo di risposte necessarie per concludere in favore della attività del trattamento, se fosse stato completato l'arruolamento dei soggetti. Le due probabilità sono entrambe  $< 0,001$ .

Al momento della valutazione della risposta l'88% dei pazienti pretrattati e il 78% dei non pretrattati era andato incontro a progressione di malattia o a decesso. In totale, è pervenuta alla fine di ottobre 1998 la notizia del decesso di 40 pazienti su 65 (61%) nel gruppo con precedente chemioterapia e di 20 pazienti su 51 (39%) nel gruppo senza precedente chemioterapia.

Tenendo in considerazione solo gli eventi avversi con un grado di correlazione elevato con il trattamento, lo studio ha rivelato un'incidenza di eventi avversi del 24% e 25% rispettivamente nei pazienti pretrattati e non pretrattati, mentre eventi avversi gravi (grado 3 della scala OMS) sono stati osservati soltanto nel 5% dei pazienti che avevano ricevuto una precedente chemioterapia. Nel complesso il trattamento ha mostrato un profilo di tossicità non trascurabile.

**Tabella 1.- Protocollo 5. Criteri di Eleggibilità**

---

**Criteri di inclusione:**

---

1. Diagnosi istologica o citologica di CPNPC di tipo epidermoide o di altro istotipo (adenocarcinoma, grandi cellule, misto).
2. Stadio IV di malattia.
- 3a. Malattia in progressione dopo almeno un trattamento chemioterapico la cui ultima somministrazione risalga ad almeno 4 settimane prima dell'inclusione nello studio (questo criterio si applica solo per l'inclusione nel gruppo dei pazienti pretrattati).
- 3b. Nessun precedente trattamento chemioterapico (questo criterio si applica solo per l'inclusione nel gruppo dei pazienti non pretrattati).
4. Prova radiologica di progressione della malattia dopo il trattamento chemioterapico (questo criterio si applica solo per l'inclusione nel gruppo dei pazienti pretrattati).
5. Età 18 anni.
6. Performance Status ECOG 0,1,2.
7. Consenso informato scritto.

---

**Criteri di esclusione:**

---

1. Presenza di altre neoplasie maligne con esclusione del carcinoma *in situ* della cervice adeguatamente trattato, o del carcinoma baso o spinocellulare della cute.
  2. Assenza di siti di malattia misurabili bidimensionalmente radiologicamente.
  3. Unico situ di malattia misurabile radiologicamente precedentemente trattato con radioterapia.
  4. Misurazione dei siti di malattia praticata meno di 3 settimane dopo l'ultima somministrazione di farmaci citotossici oppure oltre 4 settimane prima dell'inclusione nello studio.
  5. Malattie sistemiche importanti di grado serio incompatibili con lo studio (a discrezione dello sperimentatore).
  6. Patologie neurologiche o psichiatriche che non consentano l'ottenimento del consenso informato.
  7. Gravidanza o allattamento.
  8. Precedente trattamento con Multiterapia Di Bella (MDB).
-

**Tabella 2.-** *Protocollo 5. Organizzazione dello studio*

<b>Centro</b>	<b>n. pazienti pretrattati</b>	<b>n. pazienti non pretrattati</b>
Ospedale di Torrette <b>Ancona</b>	9	12
Ospedale L. Pierantoni <b>Forlì</b>	9	7
Istituto Nazionale Ricerca sul Cancro <b>Genova</b>	11	8
Istituto Nazionale Tumori <b>Milano</b>	8	2
Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale <b>Napoli</b>	10	9
Azienda Ospedaliera <b>Perugia</b>	5	0
Ospedale S. Chiara <b>Pisa</b>	6	4
Azienda Ospedaliera - Ospedali Riuniti <b>Reggio Calabria</b>	6	8
Ospedale S. Chiara <b>Trento</b>	2	2
<b>Totale</b>	<b>66</b>	<b>52</b>

**Tabella 3A.-** Protocollo 5. Carcinoma polmonare (pazienti con precedente chemioterapia). Caratteristiche dei pazienti

N. di pazienti	Popolazione ITT*		Popolazione valutabile	
	65		52	
<b>Sesso</b>				
maschi	53		40	
femmine	12		12	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
<b>Età (anni)</b>	62	(31-78)	62	(31-78)
<b>Tempo dalla diagnosi (mesi)</b>	12	(3-83)	12	(3-83)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
<b>Tipo di diagnosi</b>				
istologica	42 (64,6)		34 (65,4)	
citologica	23 (35,4)		18 (34,6)	
<b>Tipo istologico</b>				
epidermoide	17 (26,1)		13 (25,0)	
altri istotipi	48 (73,8)		39 (75,0)	
<b>Precedente intervento chirurgico</b>				
no	42 (64,6)		35 (67,3)	
curativo	13 (20,0)		8 (15,4)	
palliativo	5 (7,7)		4 (7,7)	
altro	5 (7,7)		5 (9,6)	
<b>Precedente chemioterapia</b>				
no	0 -		0 -	
adiuvante	7 (10,8)		5 (9,6)	
per malattia metastatica	57 (87,7)		46 (88,5)	
adiuvante e per malattia metastatica	1 (1,5)		1 (1,9)	
<b>Precedente radioterapia</b>				
no	26 (40,0)		23 (44,2)	
sì	39 (60,0)		29 (55,8)	
<b>ECOG PS</b>				
0	8 (12,3)		5 (9,6)	
1	34 (52,3)		29 (55,4)	
2	23 (35,4)		18 (34,6)	
<b>Sito di malattia**</b>				
polmone	56 (86,2)		44 (84,6)	
versamento pleurico	8 (12,3)		8 (15,4)	
pleura	4 (6,2)		2 (3,8)	
ossa	33 (50,8)		25 (48,1)	
linfonodi	32 (49,2)		26 (50,0)	
SNC	28 (43,1)		22 (42,3)	
fegato	12 (18,5)		8 (15,4)	
surrene	11 (16,9)		9 (17,3)	
altro	9 (13,8)		7 (13,5)	
<b>Numero di siti metastatici</b>				
uno	8 (12,3)		7 (13,5)	
due	15 (23,1)		12 (23,1)	
tre	23 (35,4)		19 (36,5)	
quattro	19 (29,2)		14 (26,9)	

\* ITT = Intention-to-treat

\*\*il totale delle percentuali non dà 100,0 in quanto ad alcuni soggetti possono corrispondere più siti di malattia

**Tabella 3B.-** Protocollo 5. Carcinoma polmonare (pazienti senza precedente chemioterapia). Caratteristiche dei pazienti

	Popolazione ITT*		Popolazione valutabile	
<b>N. di pazienti</b>	51		46	
<b>Sesso</b>				
maschi	44		41	
femmine	7		5	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
<b>Età (anni)</b>	67	(45-78)	67	(45-78)
<b>Tempo dalla diagnosi (mesi)</b>	3	(0-112)	3	(1-112)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
<b>Tipo di diagnosi</b>				
istologica	33	(64,7)	31	(67,4)
citologica	18	(35,3)	15	(32,6)
<b>Tipo istologico</b>				
epidermoide	25	(49,0)	23	(50,0)
altri istotipi	26	(51,0)	23	(50,0)
<b>Precedente intervento chirurgico</b>				
no	34	(66,7)	30	(65,2)
curativo	9	(17,6)	8	(17,4)
palliativo	5	(9,8)	5	(10,9)
altro	3	(5,9)	3	(6,5)
<b>Precedente radioterapia</b>				
no	39	(76,5)	36	(78,3)
sì	12	(23,5)	10	(21,7)
<b>ECOG PS</b>				
0	12	(23,5)	10	(21,7)
1	30	(58,9)	28	(60,9)
2	9	(17,6)	8	(17,4)
<b>Sito di malattia**</b>				
polmone	47	(92,2)	42	(91,3)
versamento pleurico	10	(19,6)	10	(21,7)
pleura	2	(3,9)	2	(4,3)
linfonodi	27	(52,9)	26	(56,5)
ossa	18	(35,3)	16	(34,8)
SNC	9	(17,6)	9	(19,6)
surrene	9	(17,6)	6	(13,0)
fegato	8	(15,7)	6	(13,0)
<b>Numero di siti metastatici</b>				
uno	4	(7,8)	4	(8,7)
due	22	(43,1)	20	(43,5)
tre	20	(39,2)	17	(37,0)
quattro	5	(9,8)	5	(10,8)

\* ITT = Intention-to-treat

\*\*il totale delle percentuali non dà 100,0 in quanto ad alcuni soggetti possono corrispondere più siti di malattia

**Tabella 4A.**– *Protocollo 5. Carcinoma polmonare (pazienti con precedente chemioterapia) Classificazione delle risposte al momento della rivalutazione e stato dei pazienti al 31/10/98*

<b>Classificazione della risposta</b>	<b>N. di risposte (Popolazione ITT)</b>	
	<b>N.</b>	<b>(%)</b>
Risposta parziale o completa	0	-
Nessun cambiamento	1	(1,5)
Progressione	28	(43,1)
Decesso	29	(44,6)
Tossicità o ritiro volontario	4	(6,2)
Non valutabili	3	(4,6)
<b>TOTALE</b>	<b>65</b>	<b>(100,0)</b>

<b>Stato in vita (31 ottobre 1998)</b>	<b>Pazienti</b>	
	<b>N.</b>	<b>(%)</b>
Vivo		
Risposta parziale o completa	0	-
Nessun cambiamento	0	-
Progressione	19	(29,2)
Deceduto	40	(61,5)
Perso al follow-up	6	(9,3)
<b>TOTALE</b>	<b>65</b>	<b>(100,0)</b>

**Tabella 4B.**– *Protocollo 5. Carcinoma polmonare (pazienti senza precedente chemioterapia) Classificazione delle risposte al momento della rivalutazione e stato dei pazienti al 31/10/98*

<b>Classificazione della risposta</b>	<b>N. di risposte (Popolazione ITT)</b>	
	<b>N.</b>	<b>(%)</b>
Risposta parziale o completa	0	-
Nessun cambiamento	6	(11,8)
Progressione	27	(52,9)
Decesso	13	(25,5)
Tossicità o ritiro volontario	4	(7,8)
Non valutabili	1	(2,0)
<b>TOTALE</b>	<b>51</b>	<b>(100,0)</b>

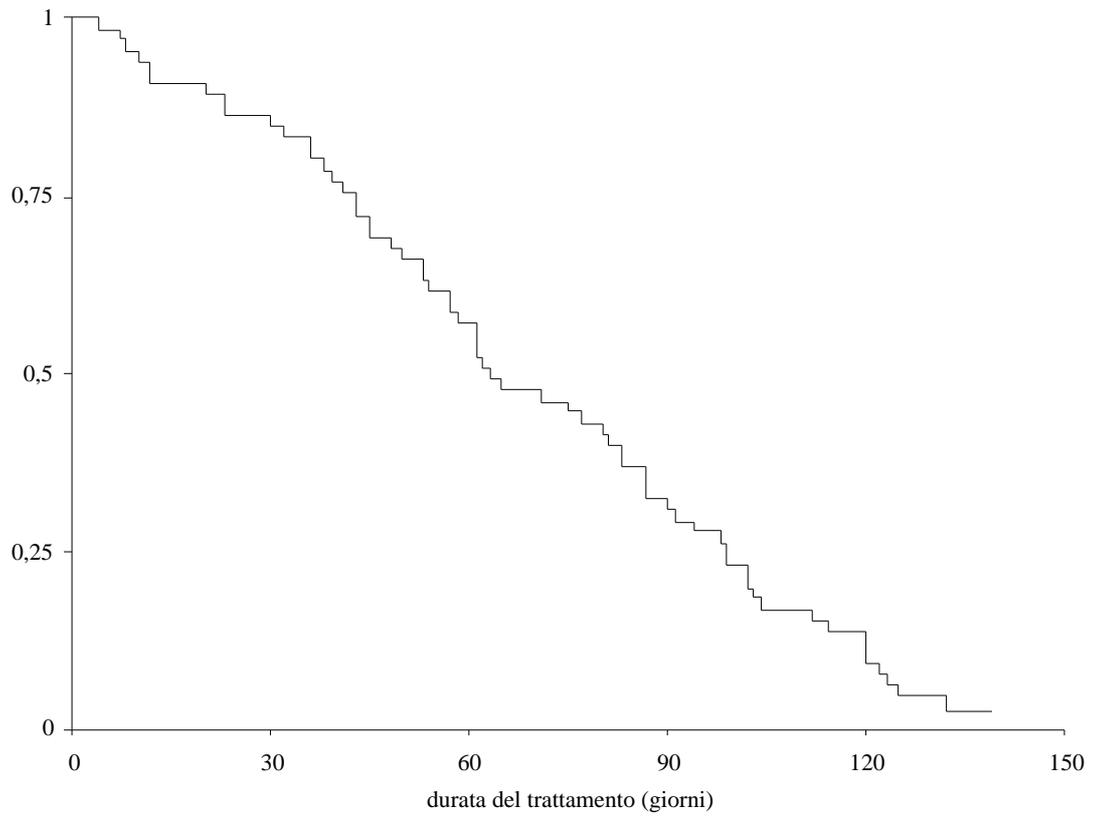
<b>Stato in vita (31 ottobre 1998)</b>	<b>Pazienti</b>	
	<b>N.</b>	<b>(%)</b>
Vivo		
Risposta parziale o completa	0	-
Nessun cambiamento	4	(7,8)
Progressione	24	(47,1)
Deceduto	20	(39,2)
Perso al follow-up	3	(5,9)
<b>TOTALE</b>	<b>51</b>	<b>(100,0)</b>

**Tabella 5A.-** Protocollo 5. Carcinoma polmonare (pazienti con precedente chemioterapia) Eventi avversi rilevati per i quali è stato stabilito un grado di correlazione probabile o certo con il trattamento MDB (pazienti valutati per la tossicità: 66)

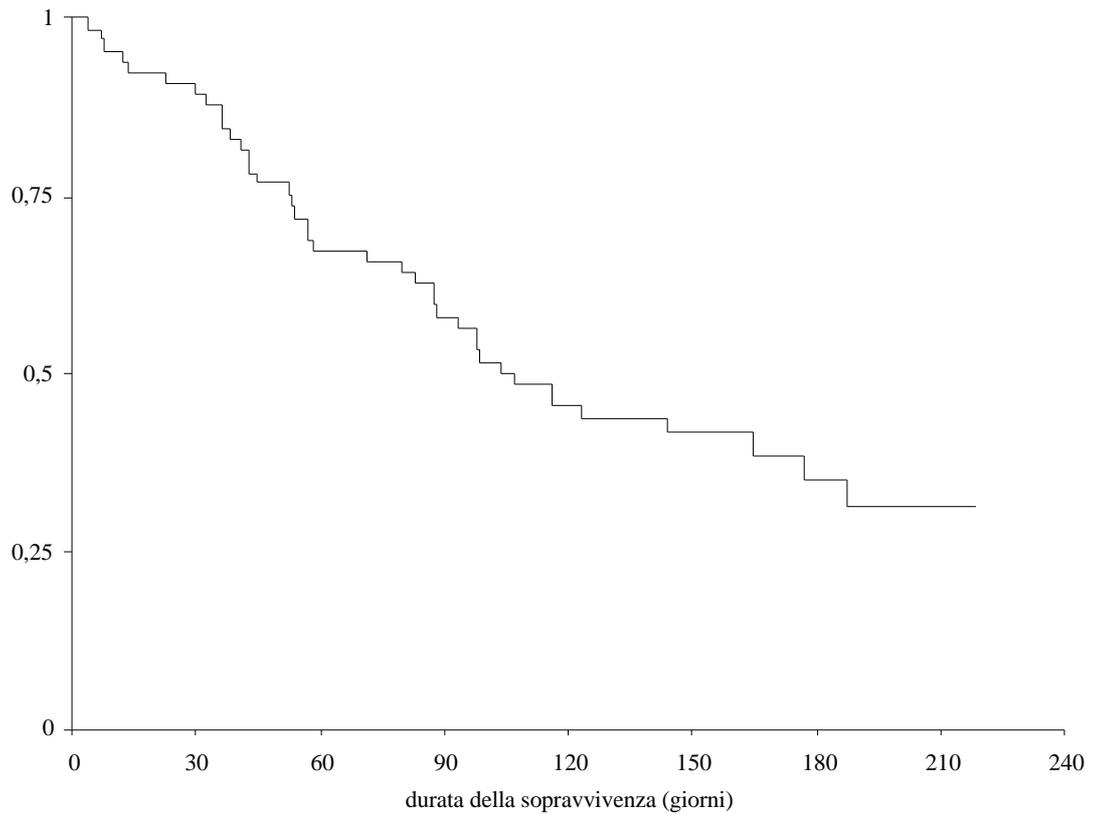
<b>TIPO DI EVENTO</b>	<b>TOTALE EVENTI</b> OMS 1-4	<b>EVENTI GRAVI</b> OMS _ 3
Nausea-vomito	10	-
Diarrea	5	-
Anemia	2	2
Agitazione psicomotoria	1	-
Anoressia	1	-
Astenia	1	-
Cefalea	1	-
Dolori addominali	1	1
Edemi arti inferiori	1	-
Fibrillazione atriale	1	-
Ipotensione	1	1
Neutropenia	1	1
Piastrinopenia	1	-
Sonnolenza	1	-
Vertigini	1	-
Glicemia	1	-
Creatinina	1	-
<b>TOTALE</b>	<b>31</b>	<b>5</b>
<b>N° di pazienti che hanno presentato almeno 1 evento (% dei pazienti reclutati)</b>	<b>16 (24%)</b>	<b>3 (5%)</b>

**Tabella 5B.-** *Protocollo 5. Carcinoma polmonare (pazienti senza precedente chemioterapia) Eventi avversi rilevati per i quali è stato stabilito un grado di correlazione probabile o certo con il trattamento MDB (pazienti valutati per la tossicità: 52)*

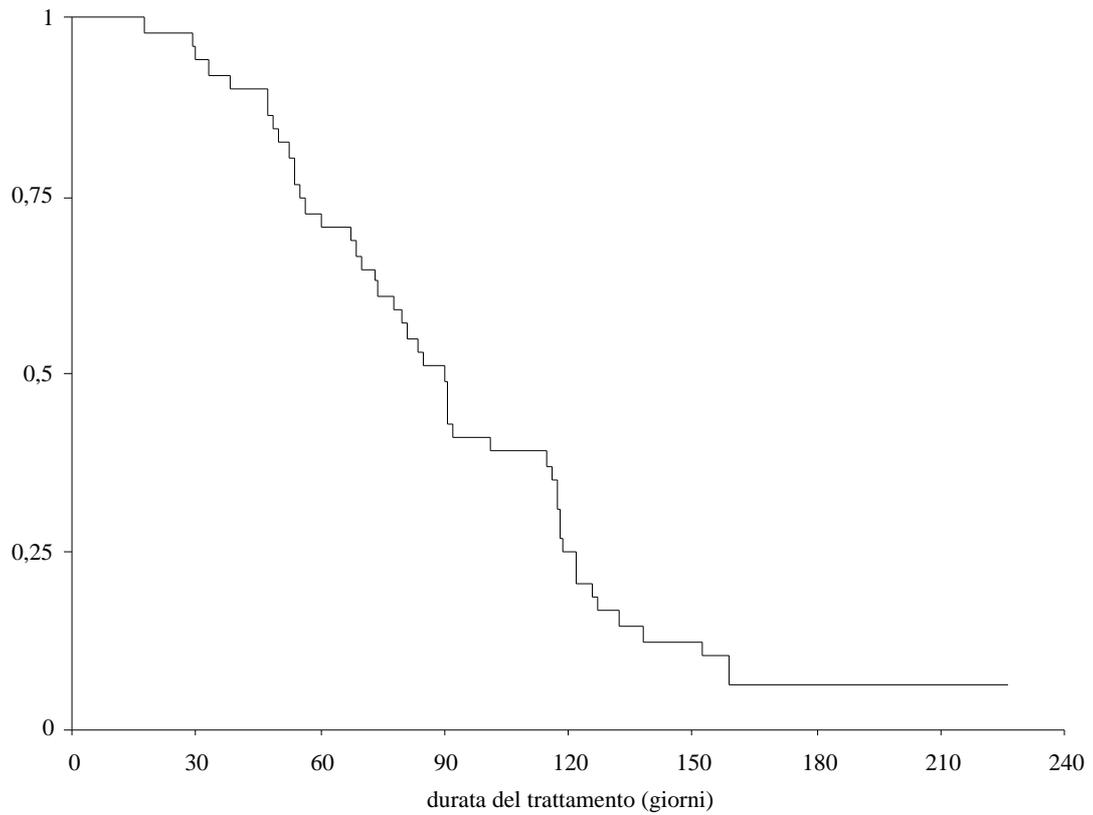
<b>TIPO DI EVENTO</b>	<b>TOTALE EVENTI</b> OMS 1-4	<b>EVENTI GRAVI</b> OMS _ 3
Diarrea	7	-
Nausea-vomito	5	-
Stipsi	2	-
Cefalea	1	-
Sonnolenza	1	-
<b>TOTALE</b>	<b>16</b>	<b>-</b>
<b>N° di pazienti che hanno presentato almeno 1 evento (% dei pazienti reclutati)</b>	<b>13</b> <b>(25%)</b>	<b>-</b>



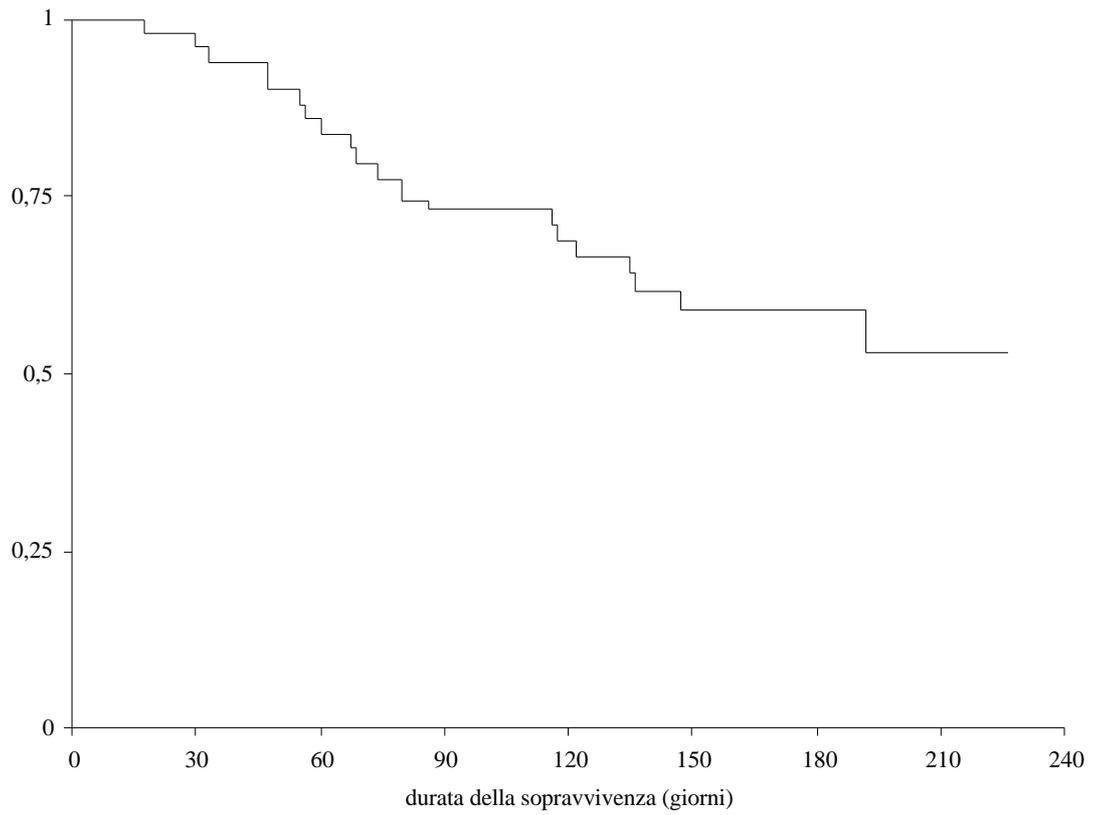
**Figura 1A.-** Protocollo 5. Carcinoma polmonare (pazienti con precedente chemioterapia). Proporzione di pazienti in trattamento dall'inizio dell'osservazione



**Figura 2A.-** Protocollo 5. Carcinoma polmonare (pazienti con precedente chemioterapia). Proporzione cumulativa di pazienti in vita dall'inizio del trattamento



**Figura 1B.-** Protocollo 5. Carcinoma polmonare (pazienti senza precedente chemioterapia) Proporzioe di pazienti in trattamento dall'inizio dell'osservazione



**Figura 2B.-** Protocollo 5. Carcinoma polmonare (pazienti senza precedente chemioterapia). Proporzione cumulativa di pazienti in vita dall'inizio del trattamento

## PROTOCOLLO 7

### Pazienti affetti da carcinoma del pancreas esocrino

Responsabile: Stefano Iacobelli

#### Popolazione e metodi

1. *Criteri di selezione dei pazienti.*- Il dettaglio dei criteri di inclusione e di esclusione è riportato in Tabella 1. Per essere inclusi nello studio i pazienti dovevano presentare le seguenti caratteristiche principali: diagnosi istologica o citologica di carcinoma del pancreas esocrino; presenza di malattia misurabile; PS ECOG inferiore o uguale a due; non essere già stati sottoposti a un precedente trattamento chemioterapico.

2. *Valutazioni cliniche.*- Venivano considerate valutabili le lesioni misurabili bidimensionalmente. Non erano eleggibili per lo studio pazienti che presentavano solo lesioni valutabili ma non misurabili. Il protocollo di valutazione basale prevedeva l'esame obiettivo, la valutazione del PS, gli esami ematochimici di routine e dei marcatori tumorali (CEA e CA 19-9), l'ECG, oltre alle indagini clinico-strumentali atte a valutare l'estensione della malattia. Era previsto un controllo mensile con esame obiettivo, valutazione della tossicità, esami ematochimici compresi i marcatori tumorali. La valutazione della risposta obiettiva con esami clinico-strumentali veniva effettuata ogni tre mesi dall'inizio di trattamento.

3. *Trattamento sperimentale.*- Il protocollo terapeutico sperimentale è descritto in dettaglio in Appendice 2. In questo studio era utilizzata la Somatostatina in infusione di otto ore mediante siringa temporizzata. Era inoltre previsto l'impiego della ciclofosfamide alla dose di 50 mg/die.

4. *Classificazione della risposta e valutazioni statistiche.*- Per l'inserimento in studio, i pazienti prima dell'inizio del trattamento dovevano aver completato gli accertamenti necessari per verificarne l'eleggibilità ed essere registrati telefonicamente presso il Centro MDB del Dipartimento di Oncologia e Neuroscienze dell'Università G. D'Annunzio di Chieti (che ha svolto la funzione di Centro coordinatore).

La risposta al trattamento è stata valutata utilizzando i criteri OMS (Appendice 3A). La valutazione della risposta prende in considerazione la prima valutazione dei pazienti effettuata dopo circa 3 mesi di trattamento; tutte le risposte positive (parziali o complete) confermate sono state considerate come tali indipendentemente dall'intervallo di tempo trascorso dall'inizio del trattamento MDB.

I pazienti che hanno interrotto il trattamento per tossicità o ritiro volontario e non si sono sottoposti alle indagini necessarie per la valutazione della risposta sono inclusi solo nella popolazione ITT, mentre i casi che sono stati comunque valutati sono classificati in base alla risposta osservata ed inclusi anche nella popolazione valutabile. Nelle analisi sulla proporzione di risposte, inoltre, i pazienti deceduti dopo progressione di malattia documentata clinicamente o strumentalmente sono classificati come progressioni, mentre se non esisteva documentazione di una progressione il paziente veniva classificato come deceduto. I casi di malattia stabile che sono progrediti o deceduti entro tre mesi dall'inizio del trattamento sono stati classificati in base a quest'ultimo evento.

Tutte le documentazioni disponibili, relative alla valutazione della risposta al trattamento sperimentale, sono state riesaminate e classificate dal Comitato indipendente per la revisione degli end points, all'oscuro della classificazione originale dell'investigatore. I risultati sono presentati integrando le due valutazioni, secondo i seguenti criteri:

- i casi in cui il Comitato di revisione ha potuto esaminare la documentazione sono stati classificati in base a quest'ultima valutazione;
- i casi che il Comitato ha considerato non valutabili perché la valutazione, data la sede delle lesioni, era possibile solo con l'esame obiettivo, sono stati classificati in base alle valutazioni dell'investigatore;
- i casi in cui invece esisteva una documentazione verificabile, ma questa è stata considerata inadeguata dal Comitato di revisione, sono stati classificati come non valutabili;
- tutti gli altri casi sono stati classificati in base alle valutazioni dell'investigatore.

Nello studio si è cercato di valutare l'effetto del trattamento MDB sul beneficio clinico (clinical benefit response). La valutazione si è basata sulle variazioni di due criteri maggiori - rappresentati dal livello del dolore (utilizzando una scala analogica visiva e il consumo di analgesici) e dal Performance Status ECOG - e da un criterio minore rappresentato dalla variazione del peso corporeo.

Lo studio era disegnato come uno studio non controllato a uno stadio per discriminare con una potenza del 95% e un errore del 5% tra l'ipotesi ( $p_0$ ) di una percentuale di risposte pari al 5%, ritenuta insufficiente a giustificare ulteriori studi clinici e l'ipotesi ( $p_1$ ) di una percentuale di risposte pari al 25%, ritenuta clinicamente interessante. A questo scopo era necessario arruolare 34 pazienti, e lo studio sarebbe stato considerato positivo con l'osservazione di almeno 5 risposte obiettive.

## Risultati

Dei 34 pazienti previsti sono stati reclutati 29 pazienti dal 21 marzo al 30 giugno 1998. Il numero di pazienti reclutati da ciascuno dei 6 centri partecipanti è presentato in Tabella 2. Le principali caratteristiche dei pazienti sono illustrate in Tabella 3. Per tutti i pazienti sono soddisfatti i criteri maggiori di eleggibilità per cui sono inclusi nella popolazione Intention-to-treat (ITT).

L'età mediana dei pazienti è di 69 anni (range 46-80 anni), il rapporto maschi/femmine è di 1,4 e il tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'inizio del trattamento è stato di 3 mesi (range 0-20 mesi). Dei 29 pazienti entrati nello studio 27 avevano una malattia misurabile e 2 presentavano una malattia non misurabile ma valutabile per il beneficio clinico. Solo due pazienti avevano ricevuto una precedente radioterapia. Rispetto ai valori di PS ECOG la maggior parte dei pazienti (83%) presentava un valore di 0 o 1. Sedici pazienti (55%) presentavano come sito metastatico dominante il fegato e i restanti 13 (45%) una malattia locoregionale avanzata. Le caratteristiche della popolazione valutabile sono sovrapponibili a quelle della popolazione ITT.

In Tabella 4 è riportata la classificazione delle risposte al trattamento al momento della rivalutazione nonché lo stato in vita dei pazienti al 31/10/98.

Nella popolazione ITT, al momento della rivalutazione a 3 mesi, in nessun paziente era stata osservata una risposta obiettiva completa mentre in un paziente c'era stata una risposta parziale. Si erano osservati, inoltre, 8 decessi e 13 progressioni di malattia; 1 paziente aveva sospeso il trattamento per ritiro volontario. Dei 6 pazienti che, secondo la rivalutazione del Comitato di revisione, non avevano riportato alcun cambiamento nella malattia, tutti hanno successivamente interrotto il trattamento, 5 pazienti per progressione o per decesso dopo un periodo di trattamento compreso fra 36 e 175 giorni, ed 1 paziente si è ritirato dallo studio volontariamente dopo 124 giorni dall'inizio.

Dei 29 pazienti inclusi nel protocollo, 12 erano anche valutabili per il beneficio clinico (gli altri pazienti non erano valutabili in quanto non presentavano dolore o avevano un PS  $\geq 1$ ). Solo un paziente ha ottenuto una risposta positiva in termini di beneficio clinico (si trattava di un paziente la cui risposta obiettiva era di malattia stazionaria ma che successivamente è andato incontro a progressione). I due pazienti con malattia non

misurabile sono stati classificati come non rispondenti in termini di beneficio clinico, essendo uno deceduto dopo quattro settimane dall'inizio del trattamento e l'altro peggiorato per i due parametri maggiori (dolore e PS).

In Figura 1 è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dall'inizio del trattamento, stimata con il metodo di Kaplan-Meier. A 30 giorni di follow-up tutti pazienti sono ancora in trattamento, mentre a 60 giorni la proporzione scende al 59%. In Figura 2 è presentata la curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier della popolazione in studio. Al 31 ottobre 1998 risultano deceduti 17 pazienti (59%). Il tempo mediano di sopravvivenza è stato di 144 giorni. La percentuale cumulativa di decessi è del 35% a 90 giorni e del 60% a 180 giorni dall'inizio del trattamento.

Per quanto riguarda la valutazione della tossicità, sono stati considerati soltanto gli eventi avversi potenzialmente correlabili al trattamento (grado di correlazione possibile, probabile o certo). Complessivamente sono stati osservati 26 eventi avversi relativi a 13 pazienti. Tenendo in considerazione solo gli eventi avversi con un grado di correlazione elevato (probabile o certo) con il trattamento (Tabella 5), sono stati osservati 21 eventi avversi relativi a 10 pazienti. In 3 pazienti gli eventi avversi sono stati giudicati gravi (grado 3-4 della scala OMS) e in 6 il trattamento è stato interrotto temporaneamente o definitivamente a causa dell'insorgenza di eventi avversi. Gli eventi più frequenti sono stati disturbi gastrointestinali (nausea-vomito e diarrea) e anoressia.

## Discussione

In questo studio il trattamento MDB non ha mostrato attività antitumorale di interesse clinico nei confronti del carcinoma del pancreas esocrino. Nei 29 pazienti inseriti nello studio non si è osservata alcuna risposta obiettiva completa, mentre in un paziente c'è stata una risposta parziale e in un altro una risposta positiva in termini di beneficio clinico. La risposta parziale ha riguardato un paziente di 50 anni affetto da carcinoma pancreatico indifferenziato a grandi cellule (G3) diagnosticato nel dicembre 1997, con conferma istologica. Il paziente è stato sottoposto a intervento chirurgico palliativo. Al momento dell'inclusione della sperimentazione MDB, il paziente aveva eseguito una TAC che confermava la presenza di una lesione espansiva a carico della regione cefalopancreatica e presentava un PS ECOG pari a 0. Al momento della rivalutazione, effettuata dopo 3 mesi, è stata evidenziata una risposta parziale, successivamente confermata da una seconda rivalutazione dopo altri 2 mesi. Il paziente risulta in trattamento alla fine di ottobre 1998.

Per tenere conto del fatto che non tutti i soggetti previsti sono stati effettivamente arruolati, è stata calcolata la probabilità che la reale attività del trattamento sia uguale o superiore a  $p_1$ , condizionata al numero di risposte effettivamente osservate, e la probabilità predittiva di superare il numero minimo di risposte necessarie per concludere in favore della attività del trattamento, se fosse stato completato l'arruolamento dei soggetti. La probabilità ( $p > p_1$ ) è uguale a 0,002 e la probabilità predittiva è risultata  $< 0,001$ .

A 2 mesi dall'inizio del trattamento 12 pazienti avevano interrotto il trattamento, in 7 casi per progressione, in 4 per decesso, e in 1 caso per ritiro volontario. Al momento della valutazione della risposta il 72% dei pazienti era andato incontro a progressione di malattia o a decesso. In totale, è pervenuta alla fine di ottobre 1998 la notizia del decesso di 17 pazienti su 29 (59%).

Tenendo in considerazione solo gli eventi avversi con un grado di correlazione elevato con il trattamento, lo studio ha rivelato un'incidenza del 34% di eventi avversi e del 10% di eventi avversi gravi (grado 3 della scala OMS). Nel complesso il trattamento ha mostrato un profilo di tossicità non trascurabile.

Per un'interpretazione complessiva di questi risultati, è necessario considerare che il carcinoma del pancreas esocrino in fase avanzata è annoverato nell'elenco delle neoplasie non curabili e tantomeno guaribili con la chemioterapia. L'andamento della malattia è

spesso rapido e ingravescente con una sopravvivenza mediana di 3-6 mesi. I risultati osservati in questo studio possono essere considerati paragonabili a quelli ottenuti in alcuni degli studi già condotti - con la sola somatostatina o analoghi o con altri farmaci antineoplastici - nel trattamento del carcinoma del pancreas esocrino, e mostrano un'attività antitumorale minima non sufficiente a giustificare fasi più avanzate di sperimentazione.

**Tabella 1.- Protocollo 7. Criteri di Eleggibilità**

---

**Criteri di inclusione:**

---

1. Diagnosi istologica o citologica di carcinoma del pancreas esocrino.
  2. Presenza di malattia misurabile bidimensionalmente (pazienti con malattia metastatica).
  3. Nessuna precedente radioterapia sulle lesioni da valutarsi.
  4. Pazienti non precedentemente trattati con chemioterapia.
  5. Adeguata riserva midollare: globuli bianchi 3500/mmc (granulociti neutrofilii 1500/mmc), emoglobina 10 g/dl, piastrine 100.000/mmc.
  6. Adeguata funzionalità renale (creatininemia < di 1.5 mg/dl) ed epatica (bilirubinemia < 2.0 mg/dl, transaminasi < di 3 volte il limite massimo dei valori normali in assenza di malattia a livello epatico oppure < di 5 volte in presenza di malattia a livello epatico).
  7. Età 18 anni e 80 anni.
  8. Performance Status ECOG 0,1,2.
  9. Consenso informato scritto.
- 

---

**Criteri di esclusione:**

---

1. Diagnosi nei precedenti 5 anni di altra neoplasia maligna con esclusione del carcinoma *in situ* della cervice adeguatamente trattato, o del carcinoma baso o spinocellulare della cute.
  2. Presenza di infezioni in fase attiva o non controllata. Riconosciuta infezione HIV.
  3. Presenza di lesioni evidenziate solo scintigraficamente, metastasi osteoaddensanti, versamenti sierosi ed epatomegalia quale unica espressione di malattia, se il paziente non é valutabile per il beneficio clinico.
  4. Malattie sistemiche importanti di grado serio incompatibili con lo studio (a discrezione dello sperimentatore).
  5. Contemporanea somministrazione di altri farmaci antineoplastici.
  6. Patologie neurologiche o psichiatriche che non consentano l'ottenimento del consenso informato scritto.
  7. Gravidanza o allattamento.
  8. Precedente trattamento con Multiterapia Di Bella (MDB).
-

**Tabella 2.-** *Protocollo 7. Organizzazione dello studio*

<b>Centro</b>	<b>n. pazienti</b>
Ospedale Oncologico <b>Bari</b>	5
Università, Clinica Oncologica <b>Chieti</b>	9
Istituto Nazionale Ricerca sul Cancro <b>Genova</b>	4
Azienda Ospedaliera Benfratelli <b>Palermo</b>	5
Centro Oncologico Regionale <b>Padova</b>	3
Ospedale S. Chiara <b>Pisa</b>	3
<b>Totale</b>	<b>29</b>

**Tabella 3.-** Protocollo 7. Caratteristiche dei pazienti

	<b>Popolazione ITT*</b>		<b>Popolazione valutabile</b>	
<b>N. di pazienti</b>	29		28	
<b>Sesso</b>				
maschi	17		17	
femmine	12		11	
	<i>median</i>	<i>(range)</i>	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
	<i>a</i>			
<b>Età (anni)</b>	69	(46-80)	68	(46-78)
<b>Tempo dalla diagnosi (mesi)</b>	3	(0-20)	3	(0-20)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
<b>Tipo di diagnosi</b>				
istologica	23	(79,3)	22	(78,6)
citologica	6	(20,7)	6	(21,4)
<b>Precedente radioterapia</b>				
no	27	(93,1)	26	(92,9)
sì	2	(6,9)	2	(7,1)
<b>Precedente intervento chirurgico</b>				
no	10	(34,5)	9	(32,1)
curativo	4	(13,8)	4	(14,3)
palliativo	14	(48,3)	14	(50,0)
altro	1	(3,4)	1	(3,6)
<b>ECOG PS</b>				
0	10	(34,5)	10	(35,7)
1	14	(48,3)	14	(50,0)
2	5	(17,2)	4	(14,3)
<b>Sito metastatico dominante</b>				
loco-regionale	13	(44,8)	12	(42,9)
metastatico	16	(55,2)	16	(57,1)

\* ITT = Intention-to-treat

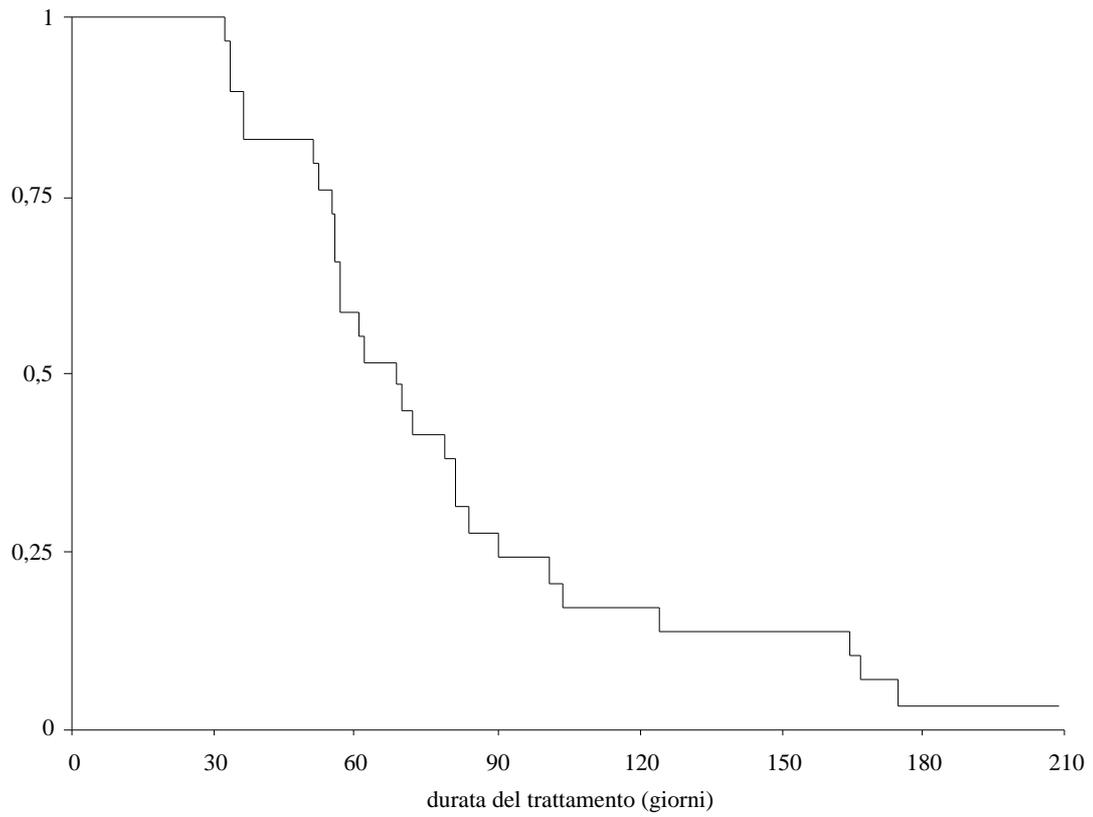
**Tabella 4.**– *Protocollo 7. Classificazione delle risposte al momento della rivalutazione e stato dei pazienti al 31/10/98*

<b>Classificazione della risposta</b>	<b>N. di risposte (Popolazione ITT)</b>	
	<b>N.</b>	<b>(%)</b>
Risposta completa	0	-
Risposta parziale	1	(3,4)
Nessun cambiamento	6	(20,8)
Progressione	13	(44,8)
Decesso	8	(27,6)
Tossicità o ritiro volontario	1	(3,4)
<b>TOTALE</b>	<b>29</b>	<b>(100,0)</b>

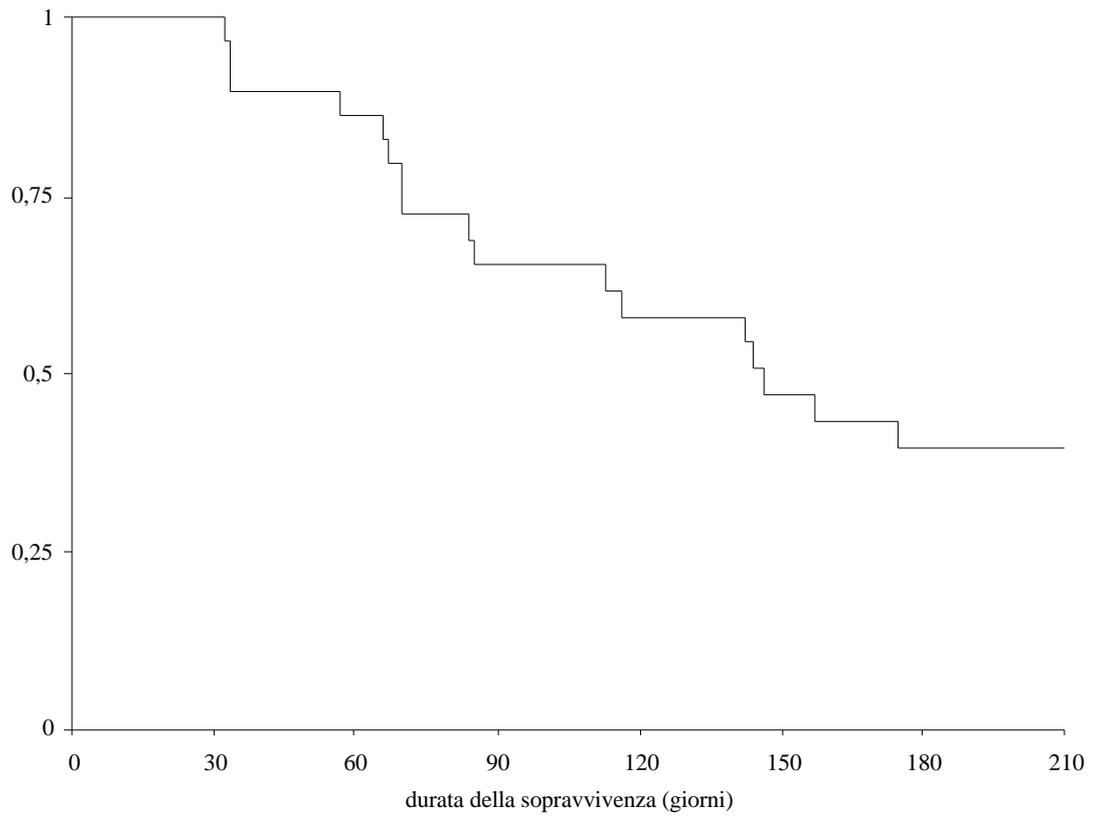
<b>Stato in vita (31 ottobre 1998)</b>	<b>Pazienti</b>	
	<b>N.</b>	<b>(%)</b>
Vivo		
Risposta parziale	1	(3,4)
Nessun cambiamento	0	-
Progressione	9	(31,1)
Deceduto	17	(58,6)
Perso al follow-up	2	(6,9)
<b>TOTALE</b>	<b>29</b>	<b>(100,0)</b>

**Tabella 5.-** Protocollo 7. Eventi avversi rilevati per i quali è stato stabilito un grado di correlazione probabile o certo con il trattamento MDB (pazienti valutati per la tossicità: 29)

<b>TIPO DI EVENTO</b>	<b>TOTALE EVENTI OMS 1-4</b>	<b>EVENTI GRAVI OMS _ 3</b>
Nausea-vomito	7	1
Diarrea	3	-
Anoressia	2	-
Ipotensione	2	1
Anemia	1	-
Astenia	1	1
Febbre	1	-
Meteorismo	1	-
Mucosite	1	1
Piastrinopenia	1	-
Sudorazione profusa	1	1
<b>TOTALE</b>	<b>21</b>	<b>5</b>
<b>N° di pazienti che hanno presentato almeno 1 evento (% dei pazienti reclutati)</b>	<b>10 (34%)</b>	<b>3 (10%)</b>



**Figura 1.-** Protocollo 7. Proporzioni di pazienti in trattamento dall'inizio dell'osservazione



**Figura 2.-** Protocollo 7. Proporzione cumulativa di pazienti in vita dall'inizio del trattamento



## PROTOCOLLO 9

### Pazienti affetti da recidiva di glioblastoma dopo chirurgia e radioterapia

Responsabile: Gian Luca Sannazzari

#### Popolazione e metodi

1. *Criteri di selezione dei pazienti.*- Il dettaglio dei criteri di inclusione e di esclusione è riportato in Tabella 1. Per essere inclusi nello studio i pazienti dovevano presentare le seguenti caratteristiche principali: diagnosi istologica di glioblastoma; recidiva del tumore dopo chirurgia e radioterapia esterna; presenza di malattia misurabile; Performance Status ECOG inferiore o uguale a due; aspettativa di vita superiore a tre mesi.

2. *Valutazioni cliniche.*- Venivano considerate valutabili le lesioni misurabili bidimensionalmente. Non erano eleggibili per lo studio pazienti che presentavano solo lesioni valutabili ma non misurabili. Il protocollo di valutazione basale prevedeva l'esame obiettivo, la valutazione del PS, gli esami ematochimici di routine, l'ECG, oltre alle indagini clinico-strumentali atte a valutare l'estensione della malattia. Era previsto un controllo mensile con esame obiettivo, valutazione della tossicità, ed esami ematochimici. La valutazione della risposta obiettiva con esami clinico-strumentali veniva effettuata ogni tre mesi dall'inizio di trattamento.

3. *Trattamento sperimentale.*- Il protocollo terapeutico sperimentale è descritto in dettaglio in Appendice 2. In questo studio era utilizzata la Somatostatina in infusione di otto ore mediante siringa temporizzata. Era inoltre previsto l'impiego della Idrossiurea alla dose di 500 mg x 2/die.

4. *Classificazione della risposta e valutazioni statistiche.*- Per l'inserimento in studio, i pazienti prima dell'inizio del trattamento dovevano aver completato gli accertamenti necessari per verificarne l'eleggibilità ed essere registrati telefonicamente presso il Centro MDB del Dipartimento di Scienze Medico Chirurgiche dell'Università degli Studi di Torino (che ha svolto la funzione di Centro coordinatore).

La risposta al trattamento è stata valutata utilizzando i criteri OMS (Appendice 3A). La valutazione della risposta prende in considerazione la prima valutazione dei pazienti effettuata dopo circa 3 mesi di trattamento; tutte le risposte positive (parziali o complete) confermate sono state considerate come tali indipendentemente dall'intervallo di tempo trascorso dall'inizio del trattamento MDB.

I pazienti che hanno interrotto il trattamento per tossicità o ritiro volontario e non si sono sottoposti alle indagini necessarie per la valutazione della risposta sono inclusi solo nella popolazione ITT, mentre i casi che sono stati comunque valutati sono classificati in base alla risposta osservata ed inclusi anche nella popolazione valutabile. Nelle analisi sulla proporzione di risposte, inoltre, i pazienti deceduti dopo progressione di malattia documentata clinicamente o strumentalmente sono classificati come progressioni, mentre se non esisteva documentazione di una progressione il paziente veniva classificato come deceduto. I casi di malattia stabile che sono progrediti o deceduti entro tre mesi dall'inizio del trattamento sono stati classificati in base a quest'ultimo evento.

Tutte le documentazioni disponibili, relative alla valutazione della risposta al trattamento sperimentale, sono state riesaminate e classificate dal Comitato indipendente per la revisione degli end points, all'oscuro della classificazione originale dell'investigatore. I risultati sono presentati integrando le due valutazioni, secondo i seguenti criteri:

- i casi in cui il Comitato di revisione ha potuto esaminare la documentazione sono stati classificati in base a quest'ultima valutazione;
- i casi che il Comitato ha considerato non valutabili perché la valutazione, data la sede delle lesioni, era possibile solo con l'esame obiettivo, sono stati classificati in base alle valutazioni dell'investigatore;
- i casi in cui invece esisteva una documentazione verificabile, ma questa è stata considerata inadeguata dal Comitato di revisione, sono stati classificati come non valutabili;
- tutti gli altri casi sono stati classificati in base alle valutazioni dell'investigatore.

Lo studio era disegnato come uno studio non controllato a due stadi per discriminare con una potenza del 95% e un errore del 5% tra l'ipotesi ( $p_0$ ) di una percentuale di risposte pari al 5%, ritenuta insufficiente a giustificare ulteriori studi clinici e l'ipotesi ( $p_1$ ) di una percentuale di risposte pari al 20%, ritenuta clinicamente interessante. A questo scopo era necessario arruolare 24 pazienti al primo stadio, e sarebbe stato avviato il secondo stadio dello studio con l'osservazione di almeno 2 risposte obiettive.

## Risultati

Dei 24 pazienti previsti sono stati reclutati 22 pazienti dal 3 aprile al 25 luglio 1998. Il numero di pazienti reclutati da ciascuno dei 6 centri partecipanti è presentato in Tabella 2. Due pazienti sono stati successivamente esclusi: uno per assenza di malattia e uno per diagnosi diversa da quella prevista dal protocollo. Le principali caratteristiche dei pazienti sono illustrate in Tabella 3. Per 20 pazienti sono soddisfatti i criteri maggiori di eleggibilità e sono inclusi nella popolazione Intention-to-treat (ITT). Tutti i pazienti sono stati valutati per la risposta.

L'età mediana dei pazienti è di 61 anni (range 41-69 anni), il rapporto maschi/femmine è di 1 e il tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'inizio del trattamento è stato di 10 mesi (range 2-22 mesi). Rispetto al Performance Status ECOG il 30% dei pazienti presentava un valore di uno e il 70% di due. Il numero di lesioni cerebrali era di uno per 12 pazienti (60%), due per 5 pazienti, e quattro per i restanti 3 pazienti.

In Tabella 4 è riportata la classificazione delle risposte al trattamento al momento della rivalutazione nonché lo stato in vita dei pazienti al 31/10/98.

In nessun paziente si è osservata una risposta obiettiva completa o parziale. Nella popolazione ITT, al momento della rivalutazione a tre mesi, si erano osservati 4 decessi e 14 progressioni di malattia. I 2 pazienti che secondo la rivalutazione del Comitato di revisione non avevano riportato alcun cambiamento nella malattia, hanno interrotto il trattamento per valutazione di progressione della malattia da parte del Centro clinico dopo 47 e 126 giorni dall'inizio.

In Figura 1 è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dall'inizio del trattamento, stimata con il metodo di Kaplan-Meier. Questa proporzione è del 90% a trenta giorni di follow-up e del 65% a sessanta giorni. In Figura 2 è presentata la curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier della popolazione in studio. Al 31 ottobre 1998 si sono registrati 13 decessi (65%). La mediana di sopravvivenza è di 87 giorni; la percentuale cumulativa di decessi è del 10% a 60 giorni, del 55% a 90 giorni e del 61% a 120 giorni.

Per quanto riguarda la valutazione della tossicità, sono stati considerati soltanto gli eventi avversi potenzialmente correlabili al trattamento (grado di correlazione possibile, probabile o certo). Complessivamente sono stati osservati 6 eventi avversi relativi a 4 pazienti e soltanto a un caso di vomito (grado 1 della scala OMS) è stato attribuito un grado di correlazione probabile.

## Discussione

In questo studio il trattamento MDB non ha mostrato attività antitumorale nei confronti dei glioblastomi recidivanti dopo chirurgia e radioterapia esterna. Nei 20 pazienti inseriti nello studio non si è osservata alcuna risposta obiettiva completa o parziale. Un risultato di questo tipo è incompatibile con una attività antitumorale del trattamento MDB che sia considerabile di interesse clinico.

Per tenere conto del fatto che non tutti i soggetti previsti sono stati effettivamente arruolati, è stata calcolata la probabilità che la reale attività del trattamento sia uguale o superiore a  $p_1$ , condizionata al numero di risposte effettivamente osservate, e la probabilità predittiva di superare il numero minimo di risposte necessarie per concludere in favore della attività del trattamento, se fosse stato completato l'arruolamento dei soggetti. La probabilità ( $p > p_1$ ) è uguale a 0,009 e la probabilità predittiva è risultata uguale a 0,02.

A 1 mese dall'inizio del trattamento 2 pazienti (10%) avevano interrotto il trattamento, 1 caso per decesso, e 1 caso per progressione clinica seguita da decesso dopo 18 giorni. Al momento della valutazione della risposta il 90% dei pazienti era andato incontro a progressione di malattia o a decesso. In totale, è pervenuta alla fine di ottobre 1998 la notizia del decesso di 13 pazienti su 20 (65%).

In questo protocollo è stato segnalato un solo evento avverso (vomito di grado 1 della scala OMS) con grado di correlazione probabile. Il fatto che l'incidenza di eventi avversi osservata (5%) sia decisamente inferiore a quella osservata negli altri protocolli potrebbe essere spiegata in diversi modi. Accanto alla concreta possibilità che la tolleranza al trattamento sia migliore nei pazienti affetti da glioblastoma per l'assenza di un coinvolgimento sistemico e, altresì, per le buone condizioni generali dei casi reclutati, vi è anche l'eventualità che alcuni eventi avversi non siano stati riferiti agli sperimentatori.

**Tabella 1.-** *Protocollo 9. Criteri di Eleggibilità***Criteri di inclusione:**

1. Diagnosi istologica di glioblastoma.
2. Sede sopratentoriale.
3. Recidiva del tumore dopo chirurgia totale / subtotale e radioterapia esterna.
4. Tumore assumente il mezzo di contrasto alla TC o RMN misurabile.
5. Età 18 anni e 70.
6. Aspettativa di vita superiore a 3 mesi.
7. Performance Status ECOG 0,1,2.
8. Consenso informato scritto.

**Criteri di esclusione:**

1. Tutte le situazioni che non rientrano nei criteri di inclusione.
2. Trattamenti precedenti o contemporanea somministrazione di altri farmaci antineoplastici (che non siano inclusi nel trattamento da sperimentare).
3. Precedente trattamento con Multitratamento Di Bella (MDB) o con idrossiurea.

**Tabella 2.-** *Protocollo 9. Organizzazione dello studio*

<b>Centro</b>	<b>n. pazienti</b>
Ospedale Oncologico <b>Bari</b>	3
Ospedale L. Pierantoni <b>Forlì</b>	4
Istituto Neurologico Besta <b>Milano</b>	2
Azienda Ospedaliera A. Cardarelli <b>Napoli</b>	6
Istituto Regina Elena <b>Roma</b>	3
Università, Dipartimento di Radioterapia <b>Torino</b>	4
<b>Totale</b>	<b>22</b>

**Tabella 3.- Protocollo 9. Caratteristiche dei pazienti**

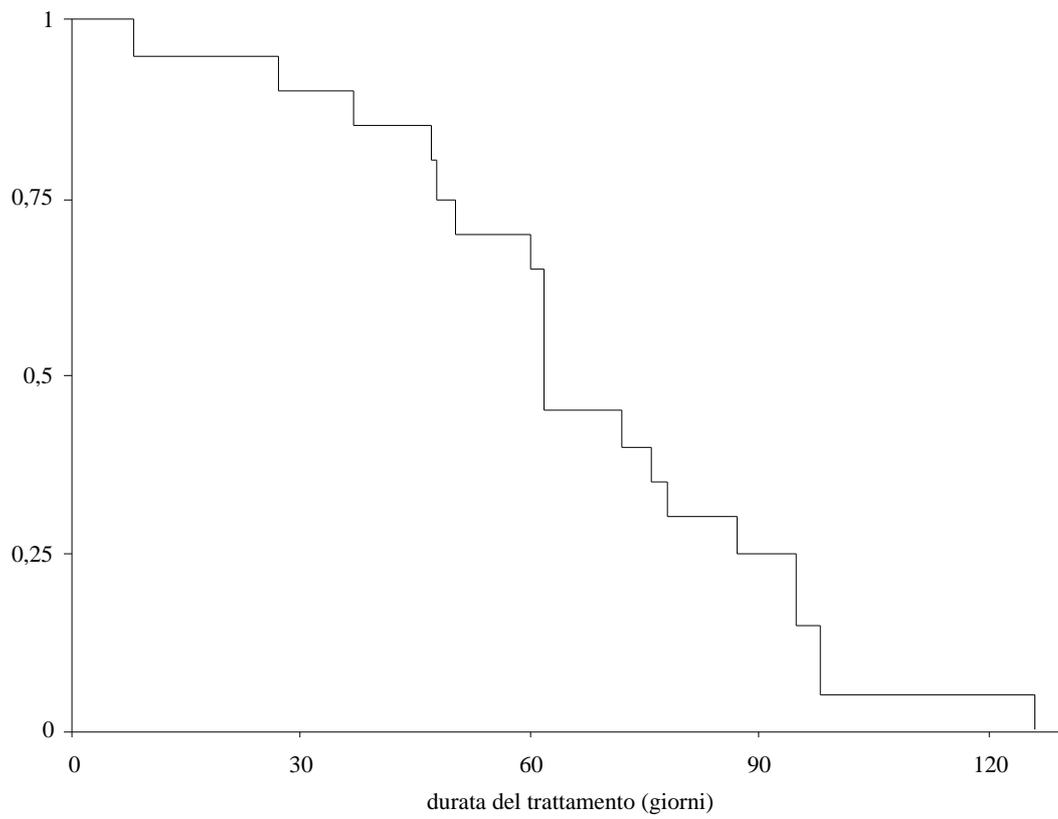
	<b>Popolazione ITT*/valutabile</b>	
<b>N. di pazienti</b>	20	
<b>Sesso</b>		
maschi	10	
femmine	10	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
<b>Età (anni)</b>	61	(41-69)
<b>Tempo dalla diagnosi (mesi)</b>	10	(2-22)
	<i>n.</i>	<i>(%)</i>
<b>Precedente intervento chirurgico</b>		
curativo	17	(85,0)
palliativo	3	(15,0)
<b>ECOG PS</b>		
0	0	-
1	6	(30,0)
2	14	(70,0)
<b>Numero di lesioni intracraniche</b>		
una	12	(60,0)
due	5	(25,0)
tre	-	-
quattro	3	(15,0)

\* ITT = Intention-to-treat

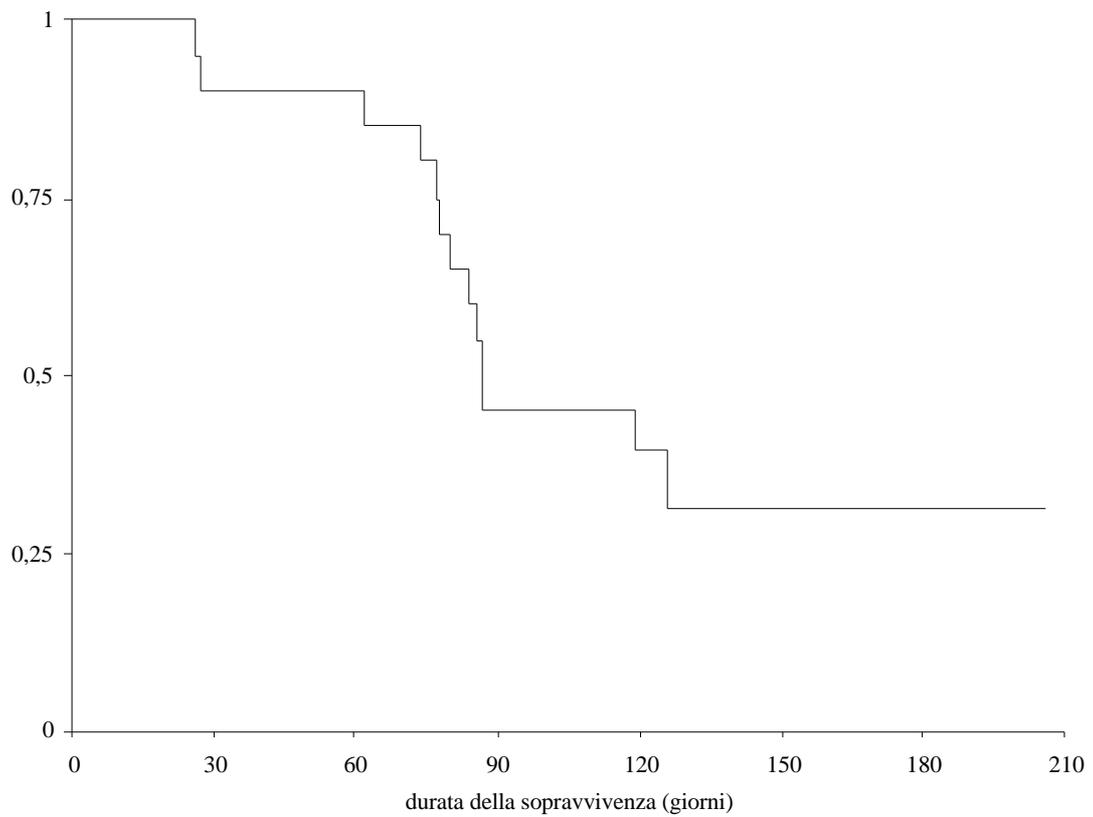
**Tabella 4.**– *Protocollo 9. Classificazione delle risposte al momento della rivalutazione e stato dei pazienti al 31/10/98*

<b>Classificazione della risposta</b>	<b>N. di risposte (Popolazione ITT)</b>	
	<b>N.</b>	<b>(%)</b>
Risposta parziale o completa	0	-
Nessun cambiamento	2	(10,0)
Progressione	14	(70,0)
Decesso	4	(20,0)
Tossicità o ritiro volontario	0	-
<b>TOTALE</b>	<b>20</b>	<b>(100,0)</b>

<b>Stato in vita (31 ottobre 1998)</b>	<b>Pazienti</b>	
	<b>N.</b>	<b>(%)</b>
Vivo		
Risposta parziale o completa	0	-
Nessun cambiamento	0	-
Progressione	7	(35,0)
Deceduto	13	(65,0)
Perso al follow-up	0	-
<b>TOTALE</b>	<b>20</b>	<b>(100,0)</b>



**Figura 1.-** Protocollo 9. *Proporzione di pazienti in trattamento dall'inizio dell'osservazione*



**Figura 2.-** Protocollo 9. Proporzioe cumulativa di pazienti in vita dall'inizio del trattamento

## FOLLOW-UP DEI PROTOCOLLI 4, 6, 8, 10

Per tutti i pazienti inclusi nei protocolli i cui risultati sono stati presentati il 28 luglio 1998 e che a quella data risultavano ancora in vita, è proseguita l'attività di monitoraggio clinico. I risultati di tale attività aggiornati al 31 ottobre 1998 sono riassunti, per ciascun protocollo, qui di seguito.

### *Protocollo 4.- Pazienti affette da carcinoma mammario metastatico (PS ECOG = 3, 4)*

Nella Tabella 1 è presentata la classificazione delle risposte obiettive osservate al momento della rivalutazione (così come riportata nella presentazione dei risultati del 28 luglio 1998) e lo stato delle pazienti al 31 ottobre 1998. In particolare, 4 pazienti risultavano non aver modificato le proprie condizioni di malattia a seguito dell'MDB. Fra queste, quattro pazienti hanno avuto successivamente una progressione di malattia e una si è ritirata dalla sperimentazione e risulta non più rintracciabile (persa al follow-up).

Tra le 14 pazienti per le quali si era avuta una progressione di malattia al termine del trattamento MDB si sono successivamente verificati 7 decessi.

Tra le 6 pazienti che si erano precedentemente ritirate dalla sperimentazione si sono successivamente verificati 3 decessi e 2 progressioni di malattia; una paziente risulta non più rintracciabile (persa al follow-up).

Il numero complessivo dei decessi osservati in questo protocollo al 31/10/98 è stato pari a 20 (59% delle pazienti inizialmente incluse nella sperimentazione). Il tempo mediano di sopravvivenza è stato di 113 giorni.

**Tabella 1.-** *Follow-up del protocollo 4. Classificazione delle risposte al momento della rivalutazione e stato delle pazienti al 31/10/98*

Classificazione della risposta	N. di risposte (Popolazione ITT)	
	N.	(%)
Risposta parziale o completa	0	-
Nessun cambiamento	4	(11,8)
Progressione	14	(41,2)
Decesso	10	(29,4)
Tossicità o ritiro volontario	6	(17,6)
<b>TOTALE</b>	<b>34</b>	<b>(100,0)</b>

Stato in vita (31 ottobre 1998)	Pazienti	
	N.	(%)
Viva		
Risposta parziale/completa	0	-
Nessun cambiamento	0	-
Progressione	12	(35,3)
Deceduta	20	(58,8)
Persa al follow-up	2	(5,9)
<b>TOTALE</b>	<b>34</b>	<b>(100,0)</b>

*Protocollo 6.- Pazienti con carcinoma coloretale in fase avanzata.*

Nella Tabella 2 è presentata la classificazione delle risposte obiettive osservate al momento della rivalutazione dei pazienti (così come riportata nella presentazione dei risultati del 28 luglio 1998) e lo stato dei pazienti al 31 ottobre 1998. In particolare, 3 pazienti risultavano non aver modificato le proprie condizioni di malattia a seguito del MDB. Tra questi un paziente ha avuto successivamente una progressione di malattia mentre un altro si è ritirato dalla sperimentazione e risulta non più rintracciabile (perso al follow-up). Un altro paziente continua il trattamento in condizioni di stazionarietà.

Tra i 21 pazienti per i quali si era avuta una progressione di malattia al termine del trattamento MDB si sono successivamente verificati 12 decessi.

Tra i 7 pazienti che si erano precedentemente ritirati dalla sperimentazione si sono successivamente verificati 4 decessi mentre per 3 pazienti non è stato possibile accertare lo stato in vita perché non più rintracciabili (persi al follow-up).

Il numero complessivo dei decessi osservati in questo protocollo al 31/10/98 è stato dunque pari a 18 (53% dei pazienti inizialmente inclusi nella sperimentazione). Il tempo mediano di sopravvivenza è stato di 209 giorni.

**Tabella 2.-** *Follow-up del protocollo 6. Classificazione delle risposte al momento della rivalutazione e stato dei pazienti al 31/10/98*

Classificazione della risposta	N. di risposte (Popolazione ITT)	
	N.	(%)
Risposta parziale o completa	0	-
Nessun cambiamento	3	(8,8)
Progressione	21	(61,8)
Decesso	2	(5,9)
Tossicità o ritiro volontario	7	(20,6)
Non valutabile	1	(2,9)
<b>TOTALE</b>	<b>34</b>	<b>(100,0)</b>

Stato in vita (31 ottobre 1998)	Pazienti	
	N.	(%)
Vivo		
Risposta parziale/completa	0	-
Nessun cambiamento	1	(2,9)
Progressione	10	(29,5)
Deceduto	18	(52,9)
Perso al follow-up	5	(14,7)
<b>TOTALE</b>	<b>34</b>	<b>(100,0)</b>

*Protocollo 8.- Pazienti affetti da carcinoma squamoso del distretto cervico-facciale e dell'esofago*

Nella Tabella 3 è presentata la classificazione delle risposte obiettive osservate al momento della rivalutazione dei pazienti (così come riportata nella presentazione dei risultati del 28 luglio 1998) e lo stato dei pazienti al 31 ottobre 1998. In particolare, 3 pazienti risultavano non aver modificato le proprie condizioni di malattia a seguito del MDB. Tra questi 2 pazienti hanno avuto successivamente una progressione di malattia mentre un altro paziente continua il trattamento in condizioni di stazionarietà.

Tra i 19 pazienti per i quali si era avuta una progressione di malattia al termine del trattamento MDB si sono successivamente verificati 15 decessi.

Tra i 3 pazienti che si erano precedentemente ritirati dalla sperimentazione si sono successivamente verificati un decesso e due progressioni di malattia.

Il numero complessivo dei decessi osservati in questo protocollo al 31 ottobre 1998 è stato dunque pari a 23 (71,9% dei pazienti inizialmente inclusi nella sperimentazione). Il tempo mediano di sopravvivenza è stato di 113 giorni.

**Tabella 3.-** *Follow-up del protocollo 8. Classificazione delle risposte al momento della rivalutazione e stato dei pazienti al 31/10/98*

Classificazione della risposta	N. di risposte (Popolazione ITT)	
	N.	(%)
Risposta parziale o completa	0	-
Nessun cambiamento	3	(9,4)
Progressione	19	(59,3)
Decesso	7	(21,9)
Tossicità o ritiro volontario	3	(9,4)
<b>TOTALE</b>	<b>32</b>	<b>(100,0)</b>

Stato in vita (31 ottobre 1998)	Pazienti	
	N.	(%)
Vivo		
Risposta parziale/completa	0	-
Nessun cambiamento	1	(3,1)
Progressione	8	(25,0)
Deceduto	23	(71,9)
Perso al follow-up	0	-
<b>TOTALE</b>	<b>32</b>	<b>(100,0)</b>

*Protocollo 10.- Pazienti affetti da neoplasia solida in fase critica molto avanzata*

Nella Tabella 4 è presentata la classificazione delle risposte obiettive osservate al momento della rivalutazione dei pazienti (così come riportata nella presentazione dei risultati del 28 luglio 1998) e lo stato dei pazienti al 31 ottobre 1998. In particolare, 2 pazienti risultavano non aver modificato le proprie condizioni di malattia a seguito del MDB. Tra questi un paziente ha avuto successivamente una progressione di malattia mentre un altro è successivamente deceduto.

Tra i 13 pazienti per i quali si era avuta una progressione di malattia al termine del trattamento MDB si sono successivamente verificati 9 decessi.

Ambedue i pazienti che si erano precedentemente ritirati dalla sperimentazione sono successivamente deceduti. I 2 pazienti che alla conclusione della osservazione non erano stati ancora valutati (too-early) hanno avuto successivamente una progressione di malattia.

Il numero complessivo dei decessi osservati in questo protocollo al 31 ottobre 1998 è stato dunque pari a 26 (77% dei pazienti inizialmente inclusi nella sperimentazione). Il tempo mediano di sopravvivenza è stato di 68 giorni.

**Tabella 4.-** *Follow-up del protocollo 10. Classificazione delle risposte al momento della rivalutazione e stato dei pazienti al 31/10/98*

Classificazione della risposta	N. di risposte (Popolazione ITT)	
	N.	(%)
Risposta parziale o completa	0	-
Nessun cambiamento	2	(5,9)
Progressione	13	(38,2)
Decesso	14	(41,2)
Tossicità o ritiro volontario	2	(5,9)
Too-early	2	(5,9)
Non valutabile	1	(2,9)
<b>TOTALE</b>	<b>34</b>	<b>(100,0)</b>

Stato in vita (31 ottobre 1998)	Pazienti	
	N.	(%)
Vivo		
Risposta parziale/completa	0	-
Nessun cambiamento	0	-
Progressione	7	(20,6)
Deceduto	26	(76,5)
Perso al follow-up	1	(2,9)
<b>TOTALE</b>	<b>34</b>	<b>(100,0)</b>

**Appendice 1****Performance Status (ECOG)**

<b>Descrizione</b>	<b>Grado</b>
in grado di condurre una normale attività senza restrizioni	0
ridotte le attività che richiedono particolare impegno fisico, ma in grado di condurre attività di lavoro leggero e deambulante	1
deambulante ed in grado di provvedere a se stesso, ma non in grado di lavorare; a letto per meno del 50% delle ore diurne	2
solo parzialmente in grado di provvedere a se stesso; a letto per più del 50% delle ore diurne	3
completamente disabile, incapace di provvedere a se stesso; costretto totalmente a letto o su una sedia	4

## Appendice 2

### Schema di trattamento

Il multitrattamento Di Bella è basato sui seguenti componenti:

- 1) *Soluzione ai Retinoidi*: Acido retinoico (all trans) g 0,5  
 Axeroftolo palmitato g 0,5  
 - Carotene g 2,0  
 - Tocoferile acetato g 1000
- 2) *Compresse di Melatonina (2 mg)* Melatonina: Adenosina: Glicina (1: 4,5: 2,5)
- 3) *Bromocriptina*
- 4) *Octreotide o Somatostatina*

La posologia è la seguente:

- Soluzione ai Retinoidi* 1 cucchiaio dosatore (7 g) a digiuno al mattino;  
*Compresse di melatonina:* 5 compresse da 2 mg ogni 12 ore;  
*Bromocriptina:* mezza compressa da 2,5 mg, 2 volte al dì;  
*Octreotide:* 1 mg sottocute al dì, da dividere in due somministrazioni giornaliere (al risveglio e 2-3 ore dopo la cena); in caso di tossicità da riferire all'octreotide (nausea e vomito) si può utilizzare la via di somministrazione lenta, con preferenza per la siringa ad infusione.
- Somatostatina:* 3 mg in infusione sottocutanea continua notturna della durata di circa 8 ore (con siringhe temporizzate) da iniziare 2-3 ore dopo cena.

Per l'idrossiurea la posologia è di una compressa da 500 mg, due volte al giorno. Per la ciclofosfamide la posologia è di una compressa da 50 mg al giorno.

Protocollo n.	Somatostatin	Octreotide	Ciclofosfami	Idrossiurea
1		x	x	
3		x	x*	
5		x	x*	
7	x		x	
9	x			x

\* Nel protocollo 5 la ciclofosfamide è stata aggiunta: in caso di progressione di malattia, oppure dopo tre mesi di stazionarietà di malattia. Nel protocollo 3 la ciclofosfamide veniva utilizzata a discrezione del medico, dopo un congruo periodo di osservazione (2-3 mesi) e in assenza di leucopenia.

*Farmaci raccomandati per un uso generalizzato:* Vitamina C 1-2 g/die  
 AT 10 (diidrotachisterolo) 8-18 gtt/die

### Appendice 3A

#### Valutazione della risposta secondo i criteri OMS

<b>Risposta completa (RC)</b>	scomparsa di tutti i segni e sintomi della malattia per una durata non inferiore a 1 mese.
<b>Risposta parziale (RP)</b>	riduzione, per una durata non inferiore ad un mese, di almeno il 50% della somma delle misure delle lesioni neoplastiche misurabili, senza comparsa di nuove lesioni né incremento superiore o eguale al 25% della misura di una qualunque lesione. Per misura di ogni singola lesione si intende il prodotto dei suoi diametri trasversi valutati radiologicamente.
<b>Progressione (P)</b>	aumento del 25% o più della misura di almeno una delle lesioni preesistenti e/o comparsa di nuove lesioni.
<b>Malattia stabile (MS)</b>	aumento inferiore al 25% o riduzione inferiore al 50% della somma delle misure delle lesioni preesistenti, senza comparsa di nuove lesioni né incremento superiore od eguale al 25% della misura di una qualunque lesione.

### Appendice 3B

#### Criteria di valutazione della risposta per la leucemia linfoide cronica (National Cancer Institute di Bethesda)

	RC (1)	RP (2)	MP
<b>Esame fisico</b>			
linfonodi	nessuno	riduzione 50%	incremento 50%, nuovi linfonodi
fegato/milza	non palpabili	riduzione 50%	incremento 50%, nuovamente palpabili
sintomi	nessuno	-	-
<b>Sangue periferico</b>			
neutrofili/mmc	1.500	1.500 oppure incremento >50% dai valori di base	v. nota 3
piastrine/mmc	>100.000	>100.000 oppure incremento >50% dai valori di base	v. nota 3
emoglobina (g/dl) (senza emotrasfusioni)	>11	>11 oppure incremento >50% dai valori di base	v. nota 3
linfociti/mmc	4.000	riduzione 50%	incremento 50%
<b>Midollo osseo</b>	linfociti 30%	-	-

- 1 Per la definizione di Remissione Completa (RC) devono essere presenti tutti i criteri descritti e devono persistere per più di 2 mesi, momento in cui andranno eseguiti un aspirato midollare ed una biopsia osteomidollare per documentare che la risposta sia completa.
- 2 Per la definizione della Risposta Parziale (RP) è necessario che sia presente la riduzione dei linfociti periferici così come sopra descritto, la regressione o delle adenopatie e/o della epato-splenomegalia, ed uno degli altri parametri descritti sopra, per più di 2 mesi.
- 3 In assenza di altri indici di progressione di malattia, la presenza di una riduzione dell'emoglobina 2 gr/dl, o la riduzione delle piastrine e dei granulociti 50%, non è considerata una progressione di malattia e non esclude il paziente dal proseguimento dello studio.

## Appendice 4

### Scala di tossicità secondo i criteri OMS

Tossicità	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>Ematologica</b>					
Emoglobina (g/100 ml)	> 11.0	10.9 - 9.5	9.4 - 8.0	7.9 - 6.5	< 6.5
Leucociti (x 1000/mm <sup>3</sup> )	> 4.0	3.9 - 3.0	2.9 - 2.0	1.9 - 1.0	< 1.0
Granulociti (x 1000/mm <sup>3</sup> )	> 2.0	1.9 - 1.5	1.4 - 1.0	0.9 - 0.5	< 0.5
Piastrine (x 1000/mm <sup>3</sup> )	> 100	99 - 75	74 - 50	49 - 25	< 25
Emorragia	Nessuna	Petecchie	Modesta perdita ematica	Considerevole perdita ematica	Perdita ematica debilitante
<b>Gastrointestinale</b>					
Bilirubinemia	< 1.25xN	1.26 - 2.5xN	2.6 - 5xN	5.1 - 10xN	> 10xN
SGOT, SGPT	< 1.25xN	1.26 - 2.5xN	2.6 - 5xN	5.1 - 10xN	> 10xN
Fosfatasi alcalina	< 1.25xN	1.26 - 2.5xN	2.6 - 5xN	5.1 - 10xN	> 10xN
Cavo orale	Nessuna	Bruciore/eritema	Eritema, ulcera, possibile dieta sodica	Ulcera, solo dieta liquida	Alimentazione impossibile
Nausea, vomito	Assente	Nausea	Vomito transitorio	Vomito che richiede terapia	Vomito intrattabile
Diarrea	Assente	Transitoria _ 2gg. consecutivi	Tollerabile ma >2gg. consecutivi	Intollerabile	Emorragica, disidratazione
<b>Renale</b>					
Azotemia	< 1.25xN	1.26 - 2.5xN	2.6 - 5xN	5.1 - 10xN	> 10xN
Creatininemia	< 1.25xN	1.26 - 2.5xN	2.6 - 5xN	5.1 - 10xN	> 10xN
Proteinuria	Assente	1+:<0.3g/100ml	23+>0.3-1.0g/100ml	4+>1.0g/100ml	Sindrome nefrosica
Ematuria	Assente	Microscopica	Macroscopica	Macrosc.+coaguli	Uropatia ostruttiva
<b>Polmonare</b>	Assente	Sintomi modesti	Dispnea da sforzo	Dispnea a riposo	Obbligato a letto
<b>Febbre</b> (non dovuta al trattamento)	Assente	< 38 °C	38 - 40 °C	> 40 °C	Febbre con ipotens.
<b>Allergica</b>	Nessuna	Edema	Broncospasmo, non richiede terapia parenterale	Broncospasmo, richiede terapia parenterale	Anafilassi
<b>Cutanea</b>	Nessuna	Eritema	Desquamazione secca, vescicole, prurito	Desquamazione umida, ulcerazioni	Dermatite esfoliativa, necrosi che richiede intervento chirurgico
<b>Sistema pilifero</b>	Nessuna	Minima perdita di capelli e/o peli	Modesta alopecia a zone	Alopecia completa ma reversibile	Alopecia irreversibile
<b>Infezione</b> (specificare localizzazione)	Nessuna	Lieve	Modesta	Grave	Grave con ipotensione
<b>Cardiaca</b>					
Ritmo	Nessuna	Tachicardia sinusale: polso>100 a riposo	Extrasistoli unifocali, aritmia atriale	Extrasistoli multifocali	Tachicardia ventricolare
Funzionalità	Normale	Asintomatico: qualche segno cardiaco anormale	Disfunzione transitoria sintomatica non richiede terapia	Disfunzione sint. che risponde a terapia	Disfunzione sint. che non risponde a terapia
Pericardite	Assente	Versamento asint.	Sintomatica, non richiede svuot. peric.	Richiede svuotamento pericardico	Richiede intervento chirurgico
<b>Neurologica</b>					
Stato della coscienza	Vigile	Transitoria sonnol.	Sonnol. < 50% delle ore di veglia	Sonnol. > 50% delle ore di veglia	Coma
Periferica	Assente	Parestesie e/o dimin. Riflessi tendinei	Gravi parestesie e/o debolezze	Parestesie intoller. e/o marcata	Paralisi
Stipsi (non dovuta a narcotici)	Assente	Lieve	Moderata	Con distensione addominale	Con distensione addomin. e vomito
<b>Dolore</b>	Assente	Lieve	Modesto	Intenso	Insopportabile