

## Risultati della sperimentazione del Multitrattamento Di Bella

Gruppo di Coordinamento centrale per la sperimentazione del Multitrattamento Di Bella - Istituto Superiore di Sanità - Roma

### Introduzione

**P**er 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 dall'Istituto Superiore di Sanità (1). Il programma si è articolato su dieci studi, relativi a 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). Tutte le fasi della sperimentazione sono state condotte in aderenza alle indicazioni contenute nella dichiarazione di Helsinki/Tokyo dell'Associazione medica mondiale e nelle norme di Buona pratica clinica (Good Clinical Practice) della Comunità Europea. 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 dai Comitati etici dei centri di sperimentazione.

Gli studi previsti nell'ambito della sperimentazione erano i seguenti:

1 - malattie linfoproliferative: Linfomi non-Hodgkin ad istologia aggressiva e Leucemia linfoide cronica (coordinatore prof. F. Mandelli);

2 - carcinoma mammario in pazienti con età superiore a 70 anni, in attesa di intervento chirurgico (coordinatore prof. U. Veronesi);

3 - carcinoma mammario metastatico non suscettibile di trattamento ormonoterapico e/o chemioterapico (ECOG PS 0-2) (coordinatore prof. P. Conte);

4 - carcinoma mammario metastatico non suscettibile di trattamento ormonoterapico o

chemioterapico (ECOG PS 3-4) (coordinatore prof. F. Cognetti);

5 - carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico in pazienti precedentemente trattati e non pretrattati (coordinatore prof. S. Monfardini);

6 - carcinoma coloretale in fase avanzata (coordinatore prof. G. Colucci);

7 - carcinoma del pancreas esocrino (coordinatore prof. S. Iacobelli);

8 - carcinoma del distretto cervico facciale e dell'esofago, metastatico o recidivo dopo una prima linea chemioterapica (coordinatore prof. F. Cognetti);

9 - recidiva di glioblastoma dopo chirurgia e radioterapia (coordinatore prof. G. Sannazzari);

10 - neoplasie solide in fase critica molto avanzata (coordinatore prof. D. Amadori).

Obiettivo principale di questi studi era la valutazione dell'attività antitumorale dell'MDB e della sua tossicità a breve termine.

In questo lavoro vengono descritti i principali aspetti metodologici ed i risultati della sperimentazione relativamente a nove degli studi avviati; il protocollo 2, infatti, è stato interrotto per mancanza di pazienti disponibili a partecipare. Metodi e risultati in forma più estesa sono stati pubblicati come Rapporti dell'Istituto Superiore di Sanità (2, 3).

### Popolazione e metodi

Per essere ammessi negli studi i pazienti dovevano: avere un'età superiore a 18 anni, 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 della sperimentazione, non avere ricevuto precedenti trattamenti MDB. Per tutti i pazienti è stato valutato il Performance Status (PS) ECOG (Appendice 1). Specifici criteri di eleggibilità erano previsti nei singoli protocolli di studio.

La sperimentazione MDB è stata condotta presso 26 centri di riferimento oncologico, distribuiti su tutto il territorio italiano. L'Istituto

Superiore di Sanità ha coordinato i trial e controllato la produzione, l'acquisto e la distribuzione dei farmaci.

**Trattamento in studio:** Ciascun paziente incluso negli studi ha ricevuto i farmaci del Multitratamento Di Bella consistenti in: soluzione ai retinoidi, melatonina, bromocriptina, octreotide o somatostatina. La somatostatina veniva somministrata in infusione sottocutanea continua mediante siringa temporizzata. Per i pazienti inclusi nei protocolli 1, 3, 5, 7 e 8 era prevista l'aggiunta di un chemioterapico, la ciclofosfamide, secondo le seguenti modalità: nei protocolli 1 e 7 dall'inizio del trattamento; nel protocollo 5 in caso di progressione o dopo tre mesi di stazionarietà di malattia, o in caso di risposta parziale o completa; nei protocolli 3 e 8 a discrezione del medico, dopo un congruo periodo di tempo (2-3 mesi) e in assenza di leucopenia. Per i pazienti inclusi nel protocollo 9 era prevista l'aggiunta di un altro chemioterapico: l'idrossiurea. Nel corso della sperimentazione è stato raccomandato un uso generalizzato delle vitamine C e D (diidrotachisterolo). Il trattamento con MDB è stato continuato fino al verificarsi del primo dei seguenti eventi: progressione di malattia, tossicità inaccettabile, ritiro volontario del paziente o decesso. Il trattamento è stato, invece, continuato nei pazienti con malattia stabile o con risposta obiettiva parziale o completa.

Le compresse di melatonina e la soluzione ai retinoidi sono state preparate ad hoc, seguendo le indicazioni del Prof. L. Di Bella, dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze secondo le Buone Pratiche di Preparazione (Good Manufacturing Practices); ogni lotto è stato sottoposto a controlli quantitativi e qualitativi dall'Istituto Superiore di Sanità. Gli altri farmaci inclusi nel trattamento MDB sono in commercio in Italia e sono stati forniti gratuitamente dalle case farmaceutiche.

**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 (ristadiazione) 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.

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.

**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 (Appendice 2) (4). La valutazione delle risposte obiettive è avvenuta al momento della ristadiazione dei pazienti (programmata a 4-12 settimane dall'arruolamento). Nel caso di risposta completa o parziale era necessaria una conferma successiva a distanza di 4 settimane.

Un "Comitato indipendente per la revisione degli end point", composto da cinque esperti (radiologi, oncologi ed ematologi) non coinvolti nella sperimentazione, ha riesaminato in cieco il materiale radiologico relativo sia alla stadiazione basale sia alla ristadiazione effettuata nei 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 analizzando i dati riportati nelle schede individuali di rilevazione e in apposite schede di segnalazione degli eventi avversi gravi. Per ciascun evento avverso è stato valutato il grado di correlazione con il trattamento sperimentale in accordo a criteri di

imputabilità precedentemente definiti quali: 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). Gli eventi sono stati classificati in base a una scala di gravità elaborata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (4). Nell'ambito di ciascun protocollo sono stati considerati solo gli eventi avversi che, indipendentemente dalla gravità, sono stati considerati potenzialmente correlabili al trattamento sperimentale.

**Dimensione dello studio e analisi dei dati:** La dimensione campionaria di ciascun trial è stata stimata assumendo un'ipotesi nulla  $H_0: p \leq p_0$  che la probabilità di una risposta vera fosse minore di un livello,  $p_0$  (definito non rilevante dal punto di vista terapeutico) avendo stabilito un errore di primo tipo ( $\alpha$ ) di 0,05, contro un'ipotesi alternativa  $H_1: p \geq p_1$  che il vero tasso di risposta fosse almeno a un livello accettabile,  $p_1$ , (attività tale da giustificare successivi trial clinici) con una probabilità di errore di secondo tipo ( $\beta$ ) uguale a 0,05. I valori di  $p_0$  e di  $p_1$  sono stati stabiliti indipendentemente in ciascun trial.  $P_0$  variava da 0,05 a 0,10, mentre  $p_1$  variava tra 0,20 e 0,30. Con l'eccezione del trial sui glioblastomi, per il quale è stato usato il disegno a due stadi, secondo Simon (5), per tutti gli altri trial è stato seguito un disegno a uno stadio, basato sull'assunzione che si sarebbero potuti arruolare un numero sufficiente di pazienti in un breve periodo di tempo. Sulla base di questi elementi è stato calcolato per ciascun trial il numero minimo di risposte necessarie per considerare l'MDB sufficientemente attivo da giustificare successivi studi; il numero di pazienti da includere in ciascun trial variava da 24 a 69 e il numero minimo di risposte variava da 2 a 12.

Nei casi in cui non è stato raggiunto il numero di pazienti previsto, sono state calcolate le seguenti probabilità: 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; 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;

L'analisi primaria è stata condotta secondo un approccio "intention to treat". Ciascun paziente è stato classificato secondo la migliore risposta osservata durante il periodo di follow-up; pazienti senza segni di progressione in due visite successive a distanza di un mese sono stati classificati come "stabili".

**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 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. Inoltre, 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 point. Infine, la registrazione delle schede di rilevazione dei dati è stata effettuata "in doppio" (da parte del Centro coordinatore di ciascun protocollo 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.

### Risultati

In totale sono stati arruolati nei trial 395 pazienti nel periodo marzo - luglio 1998. Nove di questi sono stati esclusi per violazioni nei criteri maggiori di eleggibilità; quindi in totale sono stati inclusi nell'analisi 386 pazienti. La *Tabella 1*

**Tabella 1.** – Caratteristiche principali dei pazienti inclusi nei trial MDB (n=386)

STUDIO	LNH (n=32)	LLC (n=22)	CM 0-2 (n=33)	CM 3-4 (n=34)	NSCLC t (n=65)	NSCLC nt (n=51)	CCR (n=34)	CP (n=29)	CTC (n=32)	GLIO (n=20)	CRIT (n=34)
% Femmine	40	30	100	100	20	10	62	41	9	50	71
Età mediana (anni)	58	62	54	59	62	67	63	69	62	61	70
Mesi mediani dalla diagnosi	34	62	78	58	12	3	21	3	34	10	14
% Intervento chirurgico preced.	25	14	91	91	35	33	100	66	69	100	62
% Chemioterapia precedente	100	100	94	94	100	–	100	–	100	–	68
% Ormone terapia precedente	–	–	82	85	–	–	–	–	–	–	6
% Radioterapia precedente	41	4	70	76	60	23	29	7	94	100	15
PS ECOG (%)											
0	22	68	39	–	12	23	32	34	3	–	–
1	25	18	39	3	52	59	35	48	44	30	–
2	22	9	21	3	35	18	32	17	53	70	9
3	31	4	–	74	–	–	–	–	–	–	29
4	–	–	–	21	–	–	–	–	–	–	62

LNH Linfoma Non-Hodgkin  
 LLC Leucemia linfoide Cronica  
 CM 0-2 Carcinoma mammario PS ECOG =0-2  
 CM 3-4 Carcinoma mammario PS ECOG =3-4  
 NSCLC t Carcinoma polmonare pazienti precedentemente trattati  
 NSCLC nt Carcinoma polmonare in pazienti non precedentemente trattati  
 CCR Carcinoma coloretale  
 CP Carcinoma del pancreas  
 CTC Carcinoma della testa e del collo  
 GLIO Glioblastoma  
 CRIT Neoplasie solide in fase critica molto avanzata

mostra alcune caratteristiche della popolazione in studio in ciascun trial. Nessuna differenza nelle caratteristiche di base sono state osservate tra la popolazione "intention-to-treat" e il gruppo di pazienti effettivamente valutati per la risposta.

I risultati principali di ciascun trial sono presentati in *Tabella 2*. Nessun paziente ha mostrato una risposta completa. Sono state osservate tre risposte parziali: una in un paziente con linfoma non-Hodgkin, una in una paziente con carcinoma mammario (PS ECOG=0-2), e una in un paziente con carcinoma del pancreas.

Al momento della rivalutazione, 47 pazienti non avevano riportato nessun cambiamento nella malattia, 199 pazienti (52%) sono progrediti e 97 (25%) sono deceduti. Considerando i singoli trial, la proporzione di pazienti con malattia in progressione variava tra il 38 e il 70%, e la proporzione di decessi variava tra 0 e 44%. 32 pazienti (8%) ha interrotto il trattamento sperimentale per tossicità o per altre ragioni. Lo stato dei pazienti al 31 ottobre 1998 (ultima data di follow-up) è mostrato in *Tabella 3*. Solo 16

pazienti (tre con risposta parziale e 13 pazienti in malattia stabile) stavano ancora ricevendo il trattamento MDB, 219 (57%) erano deceduti mentre 22 pazienti (6%) sono stati persi al follow-up.

La tossicità è stata valutata per tutti i pazienti arruolati (395). Durante il periodo di osservazione (ciascun paziente è stato trattato, in media, per due mesi), 157 pazienti (40%) hanno riportato in totale 273 eventi avversi (di ogni grado di tossicità) classificati come "potenzialmente associati al trattamento"; 41 (26%) pazienti hanno avuto 64 eventi classificati come "gravi" (grado 3-4 della scala OMS). La *tabella 4* mostra l'incidenza di reazioni avverse in ciascun trial: la proporzione varia tra il 4% nei pazienti con glioblastoma e il 77% nei pazienti con leucemia linfoide cronica. La maggior parte degli eventi avversi (58%) sono stati di natura gastrointestinale: diarrea, vomito e nausea. La sonnolenza ha rappresentato l'11% degli eventi avversi totali. Nei trial che prevedevano l'uso della ciclofosfamide è stata osservata tossicità

# Speciale: I Risultati della Sperimentazione Di Bella

**Tabella 2.** – Risultati principali degli studi di fase II sul Multitrattamento Di Bella

STUDIO	Risposta parziale		Malattia stabile		Progressione		Decesso		Interruzione del trattamento		Non valutabili		Totale
	Num.	(%)	Num.	(%)	Num.	(%)	Num.	(%)	Num.	(%)	Num.	(%)	Num.
Linfoma non-Hodgkin	1	(3.1)	8	(25.0)	17	(53.1)	6	(18.8)	0	–	0	–	32
Leucemia linfoide cronica	0	–	8	(36.4)	10	(45.5)	0	–	4	(18.2)	0	–	22
Carcinoma mammario (ECOG PS 0-2)	1	(3.0)	4	(12.1)	23	(69.7)	4	(12.1)	1	(3.0)	0	–	33
Carcinoma mammario (ECOG PS 3-4)	0	–	4	(11.8)	14	(41.2)	10	(29.4)	6	(17.6)	0	–	34
Carc. polmonare in Pazienti Pretrattati	0	–	1	(1.5)	28	(43.1)	29	(44.6)	4	(6.2)	3	(4.6)	65
Carc. polmonare in pazienti non pretrattati	0	–	6	(11.8)	27	(52.9)	13	(25.5)	4	(7.8)	1	(2.0)	51
Carcinoma coloretale	0	–	3	(8.8)	21	(61.8)	2	(5.9)	7	(20.6)	1	(2.9)	34
Carcinoma del pancreas	1	(3.4)	6	(20.7)	13	(44.8)	8	(27.6)	1	(3.4)	0	–	29
Carcinoma cervico facciale e dell'esofago	0	–	3	(9.4)	19	(59.4)	7	(21.9)	3	(9.4)	0	–	32
Glioblastomi	0	–	2	(10.0)	14	(70.0)	4	(20.0)	0	–	0	–	20
Neoplasia solida in fase critica	0	–	2	(5.9)	13	(38.2)	14	(41.2)	2	(5.9)	3	(8.8)	34
<b>Totale</b>	<b>3</b>	<b>(0.8)</b>	<b>47</b>	<b>(12.2)</b>	<b>199</b>	<b>(51.6)</b>	<b>97</b>	<b>(25.1)</b>	<b>32</b>	<b>(8.3)</b>	<b>8</b>	<b>(2.1)</b>	<b>386</b>

ematologica (anemia, trombocitopenia), questi eventi hanno costituito il 10% del totale. Tutti gli eventi avversi osservati erano attesi sulla base delle proprietà farmacologiche dei diversi farmaci e erano stati descritti nel dossier per gli sperimentatori (investigator brochure).

## Discussione

I risultati di questi trial indicano che il Multitrattamento Di Bella non ha attività clinica sufficiente per giustificare ulteriori prove cliniche. I tre casi di risposta parziale osservati tra i 386 pazienti rappresentano un tasso di risposta dello 0,8%, che è ben al di sotto di ogni soglia ragionevole per dichiarare che un nuovo trattamento mostra un'attività promettente. Uno di questi casi di risposta parziale è stato osservato tra i 32 pazienti con linfoma non-Hodgkin, uno tra i 33 casi di carcinoma mammario (PS ECOG=0-2), e uno tra i 29 pazienti con carcinoma del pancreas.

Il basso tasso di risposta consente di escludere la possibilità che il trattamento, preso nel suo complesso, abbia alcun effetto oltre la moderata attività che è già stata dimostrata per alcuni dei suoi componenti. Risposte obiettive in pazienti trattati con somatostatina o suoi analoghi sono state descritte in trial di fase II sui tumori del pancreas, colon-retto e mammella (6). I retinoidi sono stati ampiamente studiati in alcuni tumori ematologici e solidi, con risultati che variano da scarso o nessun effetto allo spettacolare successo ottenuto nella leucemia promielocitica acuta, nella quale l'acido retinoico (all-trans) induce remissione completa in un'alta percentuale di pazienti (6). La ciclofosfamide è uno dei farmaci anti-tumorali più utilizzati, sia come singolo farmaco che in combinazione con altri trattamenti chemioterapici, ed è attiva in molte neoplasie ematologiche e solide, compresi tra gli altri, il carcinoma mammario e il linfoma non-Hodgkin (6). La somministrazione giornaliera di 50 mg di ciclofosfamide, usata nei trial MDB, corrisponde, nel paziente medio, a un

# Speciale: I Risultati della Sperimentazione Di Bella

**Tabella 3.** – Stato dei pazienti al 31 Ottobre 1998

STUDIO	Vivi in trattamento		Vivi non in trattamento		Deceduti		Persi		Totale Num.
	Num.	(%)	Num.	(%)	Num.	(%)	Num.	(%)	
Linfoma non-Hodgkin	4	(12.5)	10	(31.3)	17	(53.1)	1	(3.1)	32
Leucemia linfoide cronica	3	(13.6)	9	(40.9)	9	(40.9)	1	(3.0)	22
Carcinoma mammario (ECOG PS 0-2)	2	(6.1)	14	(42.4)	16	(48.5)	1	(1.0)	33
Carcinoma mammario (ECOG PS 3-4)	0	-	12	(35.3)	20	(58.8)	2	(5.9)	34
Carcinoma polmonare in pazienti pretrattati	0	-	19	(29.2)	40	(61.5)	6	(9.2)	65
Carcinoma polmonare in pazienti non pretrattati	4	(7.8)	24	(47.1)	20	(39.2)	3	(5.9)	51
Carcinoma coloretale	1	(2.9)	10	(29.4)	18	(52.9)	5	(14.7)	34
Carcinoma del pancreas	1	(3.4)	9	(31.0)	17	(58.6)	2	(6.9)	29
Carcinoma cervico facciale e dell'esofago	1	(3.1)	8	(25.0)	23	(71.9)	0	-	32
Glioblastomi	0	-	7	(35.0)	13	(65.0)	0	-	20
Neoplasia solida in fase critica	0	-	7	(20.6)	26	(76.5)	1	(2.9)	34
<b>Totale</b>	<b>16</b>	<b>(4.1)</b>	<b>129</b>	<b>(33.4)</b>	<b>219</b>	<b>(56.7)</b>	<b>22</b>	<b>(5.7)</b>	<b>386</b>

dosaggio che non è molto inferiore a quello comunemente usato nei trattamenti chemioterapici.

Globalmente, i risultati di questi trial non giustificano l'uso dell'MDB e suggeriscono che la sua somministrazione può essere associata a una tossicità non trascurabile. Inoltre, l'osservazione che l'MDB è stata sospesa dopo pochi mesi nell'85% dei pazienti per progressione, tossicità o decesso, lascia poche speranze su un'efficacia significativa a lungo termine.

Come in molti trial di fase II i criteri di eleggibilità hanno, nella maggior parte dei protocolli, limitato l'arruolamento a pazienti non rispondenti a terapie standard, poiché non sarebbe stato etico privare i pazienti di trattamenti con efficacia dimostrata. Solo due trial (carcinoma mammario con PS ECOG 3-4 e neoplasia solida in pazienti in condizioni critiche) hanno coinvolto pazienti in condizioni critiche. In tutti gli altri trial il "performance status" della maggior parte dei pazienti era da discreto a buono (tabella 1). L'inclusione di pazienti in condizioni critiche è

**Tabella 4.** – Tossicità dell'MDB nei diversi trial

STUDIO	Totale pazienti	Pazienti con eventi avversi (ogni gravità)		Pazienti con eventi avversi gravi	
	Num.	Num.	(%)	Num.	(%)
LNH	35	16	(45.7)	5	(14.3)
LLCCLL	22	17	(77.3)	8	(36.4)
CM 0-2	33	17	51.5	2	(6.1)
CM 3-4	34	22	(64.7)	8	(23.5)
NSCLC t	66	16	(24.2)	3	(4.5)
NSCLC nt	52	13	(25.0)	0	-
CCR	34	16	(47.1)	6	(17.6)
CP	29	10	(34.5)	3	(10.3)
CTC	34	12	(35.3)	4	(11.8)
GLIO	22	1	(4.5)	0	-
CRIT	34	17	(50.0)	2	(5.9)
<b>Totale</b>	<b>395</b>	<b>157</b>	<b>(39.7)</b>	<b>41</b>	<b>(10.4)</b>

Per le abbreviazioni vedi tabella 1

stato dettato dall'aumento di pazienti in trattamento in base a decreti pretorili che imponevano la somministrazione dell'MDB in pazienti in condizioni terminali: i risultati di questi due trial indicano chiaramente la mancanza di attività anti-tumorale dell'MDB in pazienti con tumori in condizioni terminali. Ottanta pazienti non pretrattati sono stati arruolati in due dei trial: solo una risposta è stata osservata nei pazienti con carcinoma del pancreas, mentre non è stata osservata nessuna risposta tra i pazienti non pretrattati con carcinoma polmonare.

Questi trial di fase II, che sono stati pianificati, condotti e conclusi in meno di 10 mesi, hanno permesso alla comunità scientifica italiana di fornire una solida base per il dibattito che si è sviluppato in Italia nel corso di quest'anno (7, 8). Il gruppo di studio che ha condotto questi trial ritiene che l'approccio seguito sia stato il modo migliore di affrontare la valutazione dell'efficacia di un trattamento non convenzionale che stava guadagnando un'esteso credito da parte del pubblico anche in assenza di evidenza scientifica.

## Ringraziamenti

Si ringrazia il Col. G. Muzzi, direttore dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, per la produzione dei preparati galenici.

Si ringraziano le aziende farmaceutiche Alfa Wasserman, Crinos, IBI, Italfarmaco, Lepetit, Mipharm, Novartis, Sanofi Winthrop, Serono, Ucb Pharma e Valeas che hanno fornito gratuitamente le specialità medicinali per lo studio sperimentale.

Si ringraziano, inoltre, le aziende farmaceutiche Bracco, Istituto delle Vitamine e Sigma Tau che hanno fornito gratuitamente i principi attivi per la produzione dei preparati galenici per lo studio sperimentale.

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

## Bibliografia

1. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Decreto legge n. 23. 17 febbraio 1998; Serie generale n. 39:4-6.
2. Gruppo di Coordinamento Centrale per la Sperimentazione del Multitratamento Di Bella (MDB). Protocolli 4, 6, 8, 10. *Rapporti ISTISAN* 1998; 17.
3. Gruppo di Coordinamento Centrale per la Sperimentazione del Multitratamento Di Bella (MDB). Protocolli 1, 3, 5, 7, 9. *Rapporti ISTISAN* 1998; 24.
4. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47:207-14.
5. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials*, 1989; 10:1-10.
6. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg S. *Cancer, Principles & Practice of Oncology*. Lippincott-Raven, 5<sup>th</sup> Ed. Philadelphia 1997
7. Editorial: Support for a pragmatic health minister. *Nature* 1998; 392:421.
8. Pellegrini R. Di Bella's method of curing cancer is becoming popular in Italy. *BMJ* 1998; 317:352.

## Gruppo di coordinamento centrale per la sperimentazione del Multitratamento 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).

\* Nessuna parte del presente articolo è stata discussa con il Dott. G. Di Bella che ha partecipato soltanto alle prime due riunioni del Comitato Guida.

## 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 (Istitut 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. Faiella, 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: M. 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. Responsabile 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.

# Speciale: I Risultati della Sperimentazione Di Bella

**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. Moltrer, F. Paolazzi.

## Appendici

### Performance Status (ECOG)

Descrizione	Grado
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

### 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.