

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

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

**Protocolli 4, 6, 8, 10**

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

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN**

**98/17**

*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, giugno 1998 (n. 2) 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 4, 6, 8, 10.**

A cura del Gruppo di coordinamento centrale per la sperimentazione del Multitratamento Di Bella  
1998, 51 p. Rapporti ISTISAN 98/17

Vengono presentati i risultati della sperimentazione del Multitratamento Di Bella (MDB), Decreto legge 17 febbraio 1998 n. 23, relativi ai protocolli per i quali è stata completata l'osservazione: Protocollo 4: Pazienti affette da carcinoma mammario metastatico non suscettibili a trattamento ormono o chemioterapico; Protocollo 6: Pazienti affetti da carcinoma coloretale in fase avanzata; Protocollo 8: Pazienti affetti da carcinoma squamoso del distretto cervico facciale e dell'esofago, metastatico o recidivo dopo una prima linea chemioterapica; Protocollo 10: Pazienti affetti da neoplasia solida in fase critica molto avanzata. Nell'insieme dei 134 pazienti inseriti nei quattro protocolli in studio, il Multitratamento Di Bella non ha presentato alcuna attività antitumorale: al momento della rivalutazione delle condizioni di malattia in nessun paziente si è osservato un miglioramento obiettivo, né completo né parziale della patologia tumorale. Il 75% ha presentato invece una progressione di malattia o è deceduto; dei restanti pazienti, il 13% si è ritirato volontariamente o a seguito della tossicità del trattamento; e il 9% non ha mostrato cambiamenti nello stato di malattia. Il 49% dei pazienti ha sofferto una reazione avversa imputabile all'assunzione dei farmaci e, in conseguenza della reazione, il 17% dei soggetti ha dovuto sospendere, temporaneamente o definitivamente, il trattamento MDB. Tutte le attività della sperimentazione sono state svolte in accordo con i requisiti internazionali di Buona pratica clinica (GCP) 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 4, 6, 8, 10.**

Edited by the Gruppo di coordinamento centrale per la sperimentazione del Multitratamento Di Bella  
1998, 51 p. Rapporti ISTISAN 98/17 (in Italian)

The report contains the results of the phase II clinical trials conducted in Italy to evaluate the potential activity of Di Bella Multitherapy (MDB) in the treatment of cancer. The following protocols, for which the observation has been completed, are presented: Protocol 4: Breast carcinoma with metastasis, no-responder after chemo and hormone therapy; Protocol 6: Colorectal carcinoma in advanced phase; Protocol 8: Cervico-facial or esophageal squamous cell carcinoma with metastasis or no responder after a treatment cycle; Protocol 10: Solid neoplasia in advanced phase. The objective of the study is to determine whether the MDB regimen has anti-tumor activity and to describe the safety profile. Among the 134 patients included in the four protocols, the MDB did not show any anti-tumor activity: no case of objective response, either partial or complete, was observed at follow up. 75% of the patients experienced a progression of cancer or deceased; of the remaining patients, 13% withdrew (because of self exclusion or MDB toxicity); and 9% did not show modification of the initial condition. For 49% of the patients an adverse event attributable to the MDB regimen was observed, and for 17% a discontinuation of treatment occurred. All activities were conducted following the international criteria of Good clinical practice (GCP) 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 Multitratamento Di Bella***

Coordinatori: Donato Greco e Roberto Raschetti (Istituto Superiore di Sanità, Roma)

Membri:

Bruno Caffari, Flavia Chiarotti, Roberto Da Cas, Barbara De Mei, Giovanni Di Giovambattista, Marina Maggini, Francesca Menniti Ippolito, Sara Modigliani, Patrizia Popoli, Paola Ruggeri, Stefania Spila Alegiani, Carlo Tomino, Giuseppe Traversa (Istituto Superiore di Sanità, Roma)

Paolo Bruzzi (Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova)

Teresa Gamucci (Istituto Regina Elena, Roma)

La sig.ra Silvia Andreozzi ha curato l'*editing* di questo rapporto.

## **Comitato Guida della Sperimentazione del “Multitrattamento di Bella (MDB)”**

Presidente: **Giuseppe Benagiano**, Direttore Istituto Superiore di Sanità, Roma

Componenti:

<b>Dino Amadori</b>	Ospedale Pierantoni, Forlì
<b>Paolo Bruzzi</b>	Istituto Nazionale Ricerca sul Cancro, Genova
<b>Eva Buiatti</b>	CDS, Regione Emilia Romagna, Bologna
<b>Elena Ciranni</b>	Istituto Superiore di Sanità, Roma
<b>Francesco Cognetti</b>	Istituto Regina Elena, Roma
<b>Giuseppe Colucci</b>	Istituto Scientifico Oncologico, Bari
<b>Pier Franco Conte</b>	Ospedale S. Chiara, Pisa
<b>Giuseppe Di Bella</b>	Modena
<b>Donato Greco</b>	Istituto Superiore di Sanità, Roma
<b>Stefano Iacobelli</b>	Università G. D'Annunzio, Chieti
<b>Franco Mandelli</b>	Università La Sapienza, Roma
<b>Ettore Marubini</b>	Istituto di Biometria, Milano
<b>Marino Massotti</b>	Istituto Superiore di Sanità, Roma
<b>Silvio Monfardini</b>	Fondazione G. Pascale, Napoli
<b>Fabrizio Oleari</b>	Ministero della Sanità, Roma
<b>Roberto Raschetti</b>	Istituto Superiore di Sanità, Roma
<b>Gian Luca Sannazzari</b>	Università di Torino
<b>Lorenzo Tomatis</b>	Istituto per l'Infanzia Burlo Garofalo, Trieste
<b>Umberto Veronesi</b>	Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Lo studio non sarebbe stato possibile senza la preziosa collaborazione dei medici, dei farmacisti e di tutto il personale dei Centri partecipanti alla Sperimentazione.

## INDICE

Premessa.....	1
Protocollo 4.....	7
<i>Pazienti affette da carcinoma mammario metastatico non suscettibili di trattamento ormonoterapico o chemioterapico.</i>	
Protocollo 6.....	17
<i>Pazienti affetti da carcinoma coloretale in fase avanzata</i>	
Protocollo 8.....	27
<i>Pazienti affetti da carcinoma del distretto cervico facciale e dell'esofago, metastatico o recidivo dopo una prima linea chemioterapica</i>	
Protocollo 10.....	37
<i>Pazienti affetti da neoplasia solida in fase critica molto avanzata</i>	
Appendici.....	47

## 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 articola 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).

Nel presente rapporto vengono presentati i risultati della sperimentazione MDB relativi ai protocolli per i quali è stata completata l’osservazione e sono disponibili risultati definitivi:

- Protocollo 4: pazienti affette da carcinoma mammario metastatico non suscettibili di trattamento ormonoterapico o chemioterapico;
- Protocollo 6: pazienti affetti da carcinoma coloretale in fase avanzata;
- Protocollo 8: pazienti affetti da carcinoma del distretto cervico facciale e dell’esofago, metastatico o recidivo dopo una prima linea chemioterapica;
- Protocollo 10: pazienti affetti da neoplasia solida in fase critica molto avanzata.

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 quattro protocolli è stata condotta presso 13 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 quattro protocolli sono comunque rappresentati da: avere ricevuto una diagnosi istologica o citologica di malattia neoplastica; presentare una malattia misurabile e/o valutabile; presentare metastasi o recidiva locale; aver effettuato almeno un ciclo di terapia antitumorale, che comunque deve essere stato sospeso almeno quattro settimane prima dell'inizio del trattamento MDB nella sperimentazione; non avere ricevuto precedenti trattamenti con il trattamento MDB. Nei diversi protocolli i pazienti dovevano avere una definizione del "performance status" (PS) in accordo con la scala prevista da ciascun protocollo (appendice 1a e 1b).

*Trattamento in studio.* - Ciascun paziente incluso nello studio ha ricevuto i farmaci del Multitratamento 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 6 era previsto anche l'utilizzo della ciclofosfamide. Nel corso della sperimentazione è stato consigliato, in aggiunta ai precedenti farmaci, l'uso delle vitamine C e D. La terapia è stata continuata 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 (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 della terapia MDB in seguito al verificarsi di uno degli eventi sopra citati. La quarta, di follow-up, è stata utilizzata per registrare la condizione clinica dei pazienti nelle visite successive alla sospensione della terapia MDB.

*Valutazione dell'attività.* - La valutazione dell'attività antitumorale del 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 3). La valutazione delle risposte obiettive è avvenuta al momento della ristadiazione dei pazienti, programmata dopo 8 settimane dall'arruolamento. Sulla base dei criteri adottati per la valutazione della risposta, nel caso di eventuale risposta completa o parziale, è stata prevista una conferma successiva a distanza di 4 settimane.

Per la valutazione dell'attività antitumorale del trattamento MDB i pazienti sono stati osservati fino al verificarsi del primo dei seguenti eventi: ristadiazione, (con conferma dopo 4 settimane per i pazienti con risposte complete o parziali); progressione di malattia; eventuale decesso; ritiro volontario del paziente; 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 21 luglio 1998.

Un "Comitato indipendente per la revisione degli end point", composto da cinque esperti (radiologi e oncologi) non coinvolti nella sperimentazione, ha riesaminato il materiale clinico (essenzialmente TAC, radiografie, ecografie) sulla cui base è stata effettuata sia la stadiazione basale che la 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 tenuto conto come esito della valutazione del Comitato di revisione.

*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 (alterazioni di grado  $\geq 3$  della scala OMS, nonché gli eventi avversi che consistono o esitano in morte, pericolo di vita, inabilità permanente, ricovero ospedaliero) (appendice 4) 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 dal grado, sono stati considerati potenzialmente correlabili al trattamento sperimentale (grado di correlazione possibile, o 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 inattività ( $p_0$ ) o di attività ( $p_1$ ) del trattamento MDB, di un errore pari al 5% e di una potenza del 95%. 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 che abbiano iniziato il trattamento sperimentale prima della registrazione; pazienti per i quali non esisteva una conferma isto-citologica della specifica malattia neoplastica, secondo quanto previsto dal relativo protocollo; 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 della terapia.
- La popolazione dei pazienti valutabili, composta dalla popolazione ITT con le seguenti esclusioni: pazienti che non avevano una lesione misurabile/valutabile al momento della registrazione; pazienti che non hanno eseguito almeno una valutazione della/e lesione/i misurabili/valutabili successivamente alla valutazione basale alla registrazione. Sono tuttavia stati inclusi i pazienti che sono progrediti clinicamente o deceduti per tossicità o per progressione dopo la registrazione.

I pazienti, che dopo aver iniziato il trattamento sperimentale, lo hanno interrotto in tutto o in parte, definitivamente o per brevi periodi di tempo, sono stati inclusi sia nella popolazione ITT che nella popolazione dei pazienti valutabili e valutati in base alla risposta osservata.

### **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 clinica necessaria per la valutazione da parte del Comitato di revisione degli end point; 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 point. Infine, nella registrazione delle schede di rilevazione dei dati è stato effettuato un doppio data entry, 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.



## PROTOCOLLO 4

### **Pazienti affette da carcinoma mammario metastatico non suscettibili di trattamento ormonoterapico o chemioterapico (ECOG = 3,4)**

Responsabile: Francesco Cognetti

#### **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 Performance Status (PS) ECOG= 3 o 4 (appendice 1a), e/o un'aspettativa di vita inferiore ai 3 mesi, e dovevano aver già ricevuto almeno una linea di trattamento chemioterapico e non essere più suscettibili di trattamento chemio o ormonoterapico, o presentare una controindicazione assoluta al trattamento chemioterapico fin dall'esordio della malattia.

*2. Valutazioni cliniche.* - Venivano considerati come parametri per la valutazione della risposta al trattamento le lesioni misurabili unidimensionalmente 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 bisettimanale con esame obiettivo e valutazione della tossicità, e ogni due mesi la ripetizione delle indagini clinico-strumentali necessarie per la valutazione della risposta.

*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 e non era previsto l'uso di citostatici quali la ciclofosfamide.

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

La risposta al trattamento è stata valutata utilizzando i criteri OMS (appendice 3). La valutazione della risposta prende in considerazione la prima valutazione delle pazienti effettuata dopo circa 2 mesi di trattamento.

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 da un Comitato indipendente per la revisione degli end point, all'oscuro della classificazione originale dell'investigatore. I risultati sono presentati integrando i risultati delle 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, fatta eccezione per i casi classificati come malattia stabile che, entro i tre mesi dalla registrazione, sono progrediti o deceduti, che sono stati classificati in base a quest'ultimo evento;

i casi che il Comitato ha considerato non valutabili perché la valutazione, data la sede delle lesioni era possibile solo con l'esame fisico 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**

Le 34 pazienti previste sono state reclutate dal 12 marzo all'11 maggio 1998. Il numero di pazienti reclutate da ciascuno dei 6 centri partecipanti è presentato in tabella 2. Le principali caratteristiche delle pazienti sono presentate in tabella 3. Per tutte le pazienti sono soddisfatti i criteri maggiori di eleggibilità per cui sono incluse nella popolazione Intention to Treat (ITT). L'età mediana delle pazienti è di 59 anni (range 39-74 anni) e il tempo mediano intercorso dalla diagnosi è stato di 58 mesi (range 2-241 mesi). Il tempo intercorso dall'ultima progressione variava tra 0 e 113 giorni, con una mediana di 16 giorni. Ventisette delle 34 pazienti avevano in passato subito un intervento chirurgico con intento curativo, e tutte tranne una avevano ricevuto almeno un ciclo di chemioterapia e/o di ormonoterapia. In particolare, 2 pazienti (6%) non erano mai state sottoposte a chemioterapia, 5 (15%) avevano ricevuto chemioterapia solo a scopo precauzionale, mentre le restanti 27 (79%) 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 in base al risultato delle rivalutazioni del Comitato di revisione. Per i pazienti non valutati dal Comitato di revisione, (pazienti deceduti, ritiri volontari e/o per tossicità, assenza di documentazione clinica valutabile o documentazione clinica non idonea per la rivalutazione) le risposte sono quelle riportate dal centro clinico.

In nessuna paziente si è osservata una risposta obiettiva, completa o parziale. Nella popolazione ITT, al momento della rivalutazione, si sono osservati 10 decessi e 14 progressioni di malattia, mentre 5 pazienti hanno sospeso il trattamento per tossicità o ritiro volontario, entro 2 mesi dall'inizio del trattamento. Delle 5 pazienti che, secondo la rivalutazione del comitato di revisione, non avevano riportato alcun cambiamento nella malattia, una ha successivamente interrotto il trattamento per tossicità (dopo 85 giorni dall'inizio del trattamento). Le restanti 4 pazienti (età 51-62 anni) avevano avuto la prima diagnosi di malattia in un tempo compreso tra i 32 e i 58 mesi precedenti l'inizio del trattamento. Il Performance Status (PS) di 3 di queste pazienti era pari a 3 e una paziente risultava con un PS pari a 2.

In figura 1 è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dalla registrazione, stimata con metodi attuariali. Questa proporzione diminuisce rapidamente ed è del 53% a trenta giorni, e del 23% a sessanta giorni.

In figura 2 è presentata la curva di sopravvivenza attuariale della popolazione in studio. La percentuale cumulativa di decessi a trenta giorni dall'inizio del trattamento è del 32%, e questa percentuale rimane pressoché invariata a sessanta giorni.

Per quanto riguarda la valutazione della tossicità, sono stati complessivamente osservati 52 eventi avversi relativi a 24 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 39 eventi avversi relativi a 22 pazienti. In 8 pazienti gli eventi avversi sono stati giudicati gravi (grado 3-4 della scala OMS) e in 9 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 attività antitumorale nei confronti del carcinoma mammario avanzato non suscettibile di trattamento chemio o ormonoterapico. Sulle 34 pazienti inserite nello studio, non si è osservata alcuna risposta obiettiva, e dopo un mese dall'inizio del trattamento 16 pazienti (47%) avevano già interrotto il trattamento: 10 per progressione di malattia e/o per decesso, e le restanti 6 per tossicità e/o ritiro volontario (due di queste pazienti sono successivamente decedute a 25 e 57 giorni dall'inizio del trattamento). Al 21 luglio sono risultate decedute 15 pazienti mentre solo 4 erano ancora trattate.

Tenendo in considerazione solo gli eventi avversi con un grado di correlazione elevato con il trattamento, lo studio ha rivelato un'incidenza del 65% di eventi avversi e del 23% di eventi avversi gravi (grado 3 della scala OMS). Nel complesso il trattamento ha mostrato un profilo di tossicità non trascurabile, soprattutto in considerazione dell'assenza di attività osservata in questo studio.

**Tabella 1. - Protocollo 4 - Criteri di Eleggibilità**

<b>Criteri di inclusione:</b>	
1.	Diagnosi istologica o citologica di carcinoma mammario in fase metastatica con evidenza clinico-strumentale di malattia progressiva.
2.	Pazienti con malattia misurabile e/o valutabile.
3.	Malattia in progressione dopo almeno una o più linee di chemioterapia per la fase metastatica e non più suscettibili di trattamento chemio-ormonoterapico, oppure controindicazioni mediche di tipo assoluto al trattamento chemioterapico fin dall'esordio di malattia.
4.	Età 18 anni.
5.	Performance Status ECOG 3-4 e/o aspettativa di vita inferiore a 3 mesi.
6.	Consenso informato scritto.
<b>Criteri di esclusione:</b>	
1.	Presenza di altre neoplasie maligne con esclusione del carcinoma <i>in situ</i> 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.
5.	Gravidanza o allattamento.
6.	Precedente trattamento con Multiterapia Di Bella (MDB)

**Tabella 2. - Protocollo 4 – Organizzazione dello studio**

<b>CENTRO</b>	<b>N. PAZIENTI</b>
Centro di Riferimento Oncologico <b>Aviano</b>	5
Ospedale L. Pierantoni <b>Forlì</b>	5
Ospedale S. Chiara <b>Pisa</b>	5
Azienda Ospedaliera San Carlo <b>Potenza</b>	5
Azienda Ospedaliera - Ospedali Riuniti <b>Reggio Calabria</b>	4
Istituto Regina Elena <b>Roma</b>	10
<b>Totale</b>	<b>34</b>

Tabella 3. - Protocollo 4 - Caratteristiche delle pazienti

	Popolazione ITT*		Popolazione valutabile	
<b>N. di pazienti</b>	34		29	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
<b>Età (anni)</b>	59	(39-74)	59	(39-74)
<b>Tempo dalla diagnosi (mesi)</b>	58	(2-241)	54	(2-241)
<b>Tempo dall'ultima progressione (giorni)</b>	16	(0-113)	11	(0-113)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
<b>Tipo di diagnosi</b>				
istologica	33	(97.1)	28	(96.6)
citologica	1	(2.9)	1	(3.4)
<b>Precedente intervento chirurgico</b>				
no	3	(8.8)	3	(10.3)
curativo	27	(79.4)	22	(75.9)
palliativo	4	(11.8)	4	(13.8)
<b>Precedente chemioterapia</b>				
no	2	(5.9)	2	(6.9)
adiuvante	5	(14.7)	5	(17.2)
per malattia metastatica	13	(38.2)	11	(37.9)
adiuvante e per malattia metastatica	14	(41.2)	11	(37.9)
<b>Precedente ormonoterapia</b>				
no	5	(14.7)	4	(13.8)
adiuvante	4	(11.8)	3	(10.3)
per malattia metastatica	20	(58.8)	18	(62.1)
adiuvante e per malattia metastatica	5	(14.7)	4	(13.8)
<b>Precedente radioterapia</b>				
no	8	(23.5)	7	(24.1)
sì	26	(76.5)	22	(75.9)
<b>ECOG PS</b>				
1	1	(2.9)	1	(3.4)
2	1	(2.9)	1	(3.4)
3	25	(73.6)	21	(72.4)
4	7	(20.6)	6	(20.7)
<b>Sito metastatico dominante</b>				
encefalo	6	(17.6)	6	(20.7)
fegato/polmone	19	(55.9)	15	(51.7)
ossa	7	(20.6)	6	(20.7)
parti molli/linfonodi	2	(5.9)	2	(6.9)
<b>Numero di siti metastatici</b>				
uno	10	(29.4)	9	(31.0)
due	14	(41.2)	11	(37.9)
tre	6	(17.6)	6	(20.7)
quattro	4	(11.8)	3	(10.3)

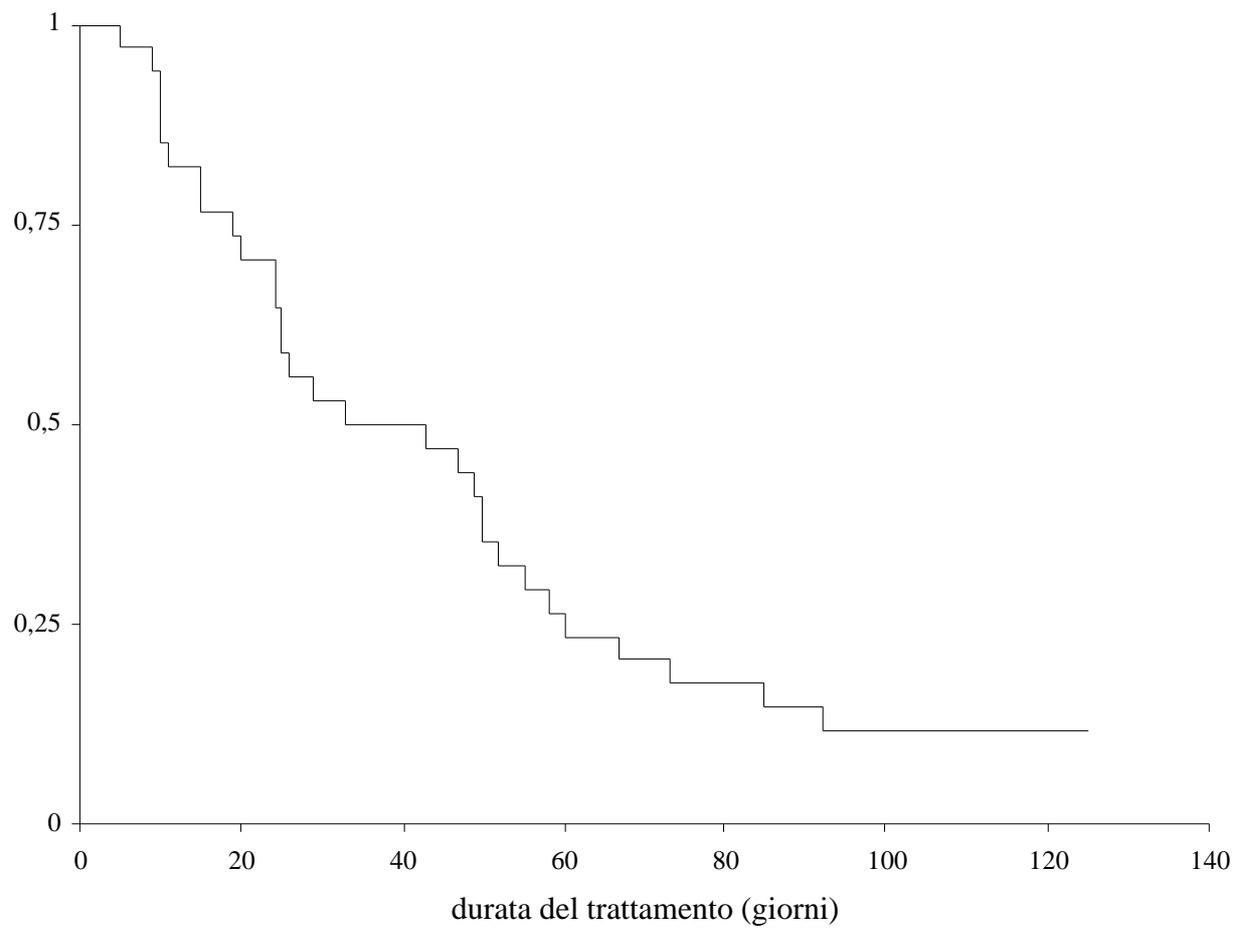
\* ITT = Intention to treat

**Tabella 4.** – *Protocollo 4 - Classificazione delle risposte al trattamento MDB*

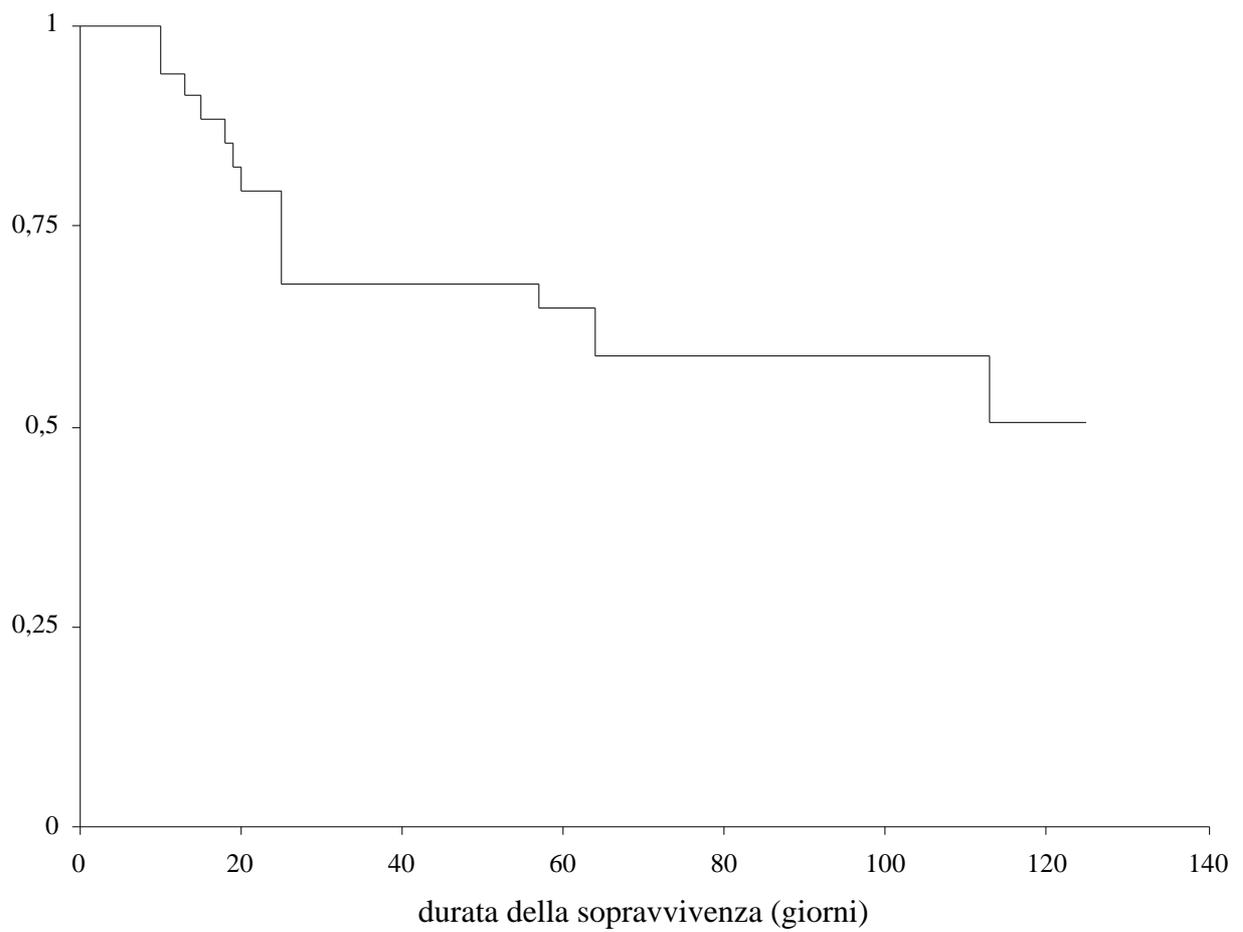
RISPOSTA	POPOLAZIONE ITT INTENTION TO TREAT		POPOLAZIONE VALUTABILE	
	N.	%	N.	%
Risposta parziale o completa	0	0.0	0	0.0
Nessun cambiamento	4	11.7	4	13.8
Nessun cambiamento con ritiro per tossicità	1	2.9	1	3.4
Progressione	14	41.2	14	48.3
Decesso entro due mesi	10	29.4	10	34.5
Tossicità o ritiro volontario	5	14.7		
<b>TOTALE</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>	<b>29</b>	<b>100.0</b>

**Tabella 5.** - *Protocollo 4 - 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: 34)*

TIPO DI EVENTO	TOTALE EVENTI	EVENTI GRAVI
	WHO 1-4	WHO 3
Nausea-vomito	18	5
Sonnolenza	8	2
Diarrea	6	2
Dolori addominali	3	1
Anoressia	1	1
Mucosite	2	0
Trigliceridi	1	0
<b>TOTALE</b>	<b>39</b>	<b>11</b>
<b>N° di pazienti che hanno presentato almeno 1 evento (% dei paziente reclutati)</b>	<b>22 (64.7%)</b>	<b>8 (23.5%)</b>



**Figura 1.** - *Protocollo 4 – Proporzioni di pazienti in trattamento dall'inizio del trattamento MDB*



**Figura 2.** - *Protocollo 4 – Curva di sopravvivenza della popolazione in studio*



## PROTOCOLLO 6

### Pazienti con carcinoma coloretale in fase avanzata

Responsabile: Giuseppe Colucci

#### Popolazione e metodi

*1. Criteri di selezione dei pazienti.* - Il dettaglio dei criteri di inclusione e di esclusione è riportato in tabella 1. Nello studio sono stati inseriti pazienti affetti da carcinoma del colon-retto in fase avanzata, in progressione di malattia. I pazienti dovevano avere malattia misurabile, un Performance status (PS) ECOG inferiore o uguale a due, ed essere già stati sottoposti ad almeno un precedente trattamento chemioterapico per la fase avanzata.

*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 due mesi dall'inizio di trattamento.

*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.

*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 dell'Istituto Oncologico di Bari (che ha svolto la funzione di centro coordinatore).

La risposta al trattamento è stata valutata utilizzando i criteri OMS (appendice 3). La valutazione della risposta prende in considerazione la prima valutazione dei pazienti effettuata dopo circa 2 mesi di trattamento. 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 pazienti classificati come stabili alla prima rivalutazione, ma in progressione o deceduti entro tre mesi dalla registrazione venivano classificati rispettivamente come progressioni o decessi.

Tutte le documentazioni disponibili, relative alla valutazione della risposta al trattamento sperimentale, sono state riesaminate e classificate da un Comitato indipendente per la revisione degli end point, all'oscuro della classificazione originale dell'investigatore. I risultati sono presentati integrando i risultati delle 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, fatta eccezione per i casi classificati come malattia stabile che, entro i tre mesi dalla registrazione, sono progrediti o deceduti, che sono stati classificati in base a quest'ultimo evento;
- i casi che il Comitato ha considerato non valutabili perché la valutazione, data la sede delle lesioni era possibile solo con l'esame fisico 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

I 34 pazienti previsti sono stati reclutati dal 13 marzo al 17 aprile 1998. Il numero di pazienti reclutati da ciascuno dei 4 centri partecipanti è presentato in tabella 2. Le principali caratteristiche dei pazienti sono presentate in tabella 3. Per tutti i pazienti sono soddisfatti i criteri maggiori di eleggibilità per cui sono inclusi nella popolazione Intention to Treat (ITT).

Venticinque pazienti (73%) presentavano un tumore primitivo del colon e i restanti 9 pazienti del retto. L'età mediana dei pazienti è di 63 anni (range 29-77 anni), il rapporto maschi/femmine è di 0,6, e il tempo mediano intercorso dalla diagnosi è stato di 21 mesi (range 3-100 mesi). Il tempo intercorso dall'ultima progressione variava tra 1 e 160 giorni, con una mediana di 22 giorni. Ventuno dei 34 pazienti avevano in passato subito un intervento chirurgico con intento curativo, e tutti avevano ricevuto almeno un

ciclo di chemioterapia. Dieci (29%) avevano ricevuto anche una precedente radioterapia. I pazienti sono quasi uniformemente distribuiti rispetto ai valori di ECOG (0, 1, 2). Ventidue pazienti (65%) presentavano come sito metastatico dominante il fegato; 8 (23%) il polmone e i restanti 4 (12%) una recidiva locoregionale.

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

In tabella 4 è riportata la classificazione delle risposte al trattamento in base al risultato delle rivalutazioni del Comitato di revisione. Per i pazienti non valutati dal Comitato di revisione, (pazienti deceduti, ritiri volontari e/o per tossicità, assenza di documentazione clinica valutabile o documentazione clinica non idonea per la rivalutazione) le risposte sono quelle riportate dal centro clinico.

In nessun paziente si è osservata una risposta obiettiva, completa o parziale. Nella popolazione ITT, al momento della rivalutazione a 2 mesi, si erano osservati 2 decessi e 21 progressioni di malattia, 5 pazienti avevano sospeso il trattamento per tossicità o ritiro volontario. Inoltre un paziente è risultato non valutabile in quanto la sua documentazione clinica non è stata considerata adeguata per una rivalutazione né dal centro clinico né dal comitato di revisione. Dei 5 pazienti che, secondo la rivalutazione del comitato di revisione, non avevano riportato alcun cambiamento nella malattia, due hanno interrotto il trattamento in seguito alla valutazione di progressione da parte del centro clinico dopo 51 e 72 giorni di trattamento. I restanti 3 pazienti (di età compresa tra 52 e 70 anni) avevano avuto la prima diagnosi di malattia in un tempo compreso tra i 9 e i 69 mesi precedenti l'inizio del trattamento. Il PS di questi pazienti era pari a 2.

In figura 1 è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dalla registrazione, stimata con metodi attuariali. Questa proporzione è molto alta a trenta giorni di follow-up (91%) ma poi scende al 46% a sessanta giorni.

In figura 2 è presentata la curva di sopravvivenza attuariale della popolazione in studio. La percentuale cumulativa di decessi a trenta giorni dall'inizio del trattamento è del 6% e rimane invariata a sessanta giorni.

Per quanto riguarda la valutazione della tossicità, sono stati osservati complessivamente 56 eventi avversi relativi a 26 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 25 eventi avversi relativi a 16 pazienti. In 6 pazienti gli eventi avversi sono stati giudicati gravi (grado 3-4 della scala OMS) e in 7 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 anemia.

## **Discussione**

In questo studio il trattamento MDB non ha mostrato attività antitumorale nei confronti del carcinoma coloretale in fase avanzata. Su 34 pazienti inseriti nello studio, non si è osservata alcuna risposta obiettiva. A 1 mese dall'inizio del trattamento solo 3 pazienti (9%) avevano interrotto la terapia, in 2 casi per decesso, e in 1 caso per ritiro volontario. Al momento della valutazione della risposta il 68% dei pazienti era andato

incontro a progressione di malattia o a decesso. In totale, è pervenuta al 21 luglio la notizia del decesso di 7 pazienti su 34 (21%).

Tenendo in considerazione solo gli eventi avversi con un grado di correlazione elevato con il trattamento, lo studio ha rivelato un'incidenza del 47% di eventi avversi e del 18% di eventi avversi gravi (grado 3 della scala OMS). Nel complesso il trattamento ha mostrato un profilo di tossicità non trascurabile, soprattutto in considerazione dell'assenza di attività osservata.

**Tabella 1. - Protocollo 6 - Criteri di Eleggibilità**

<b>Criteri di inclusione:</b>	
1.	Diagnosi istologica di carcinoma del colon-retto.
2.	Presenza di malattia misurabile bidimensionalmente. Nessuna precedente radioterapia sulle lesioni da valutarsi.
3.	Precedente trattamento con almeno una linea di chemioterapia per la fase avanzata o ricaduta dopo trattamento adiuvante entro 12 mesi dalla sospensione dello stesso.
4.	Età 18 anni e 80 anni.
5.	Performance Status ECOG 0,1,2.
6.	Adeguata riserva midollare: globuli bianchi 3500/mmc (granulociti neutrofili 1500/mmc), emoglobina 10 g/dl, piastrine 100.000/mmc.
7.	Adeguata funzionalità renale, cardiaca ed epatica (bilirubinemia < 2.0 mg/dl, transaminasi < 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).
8.	Consenso informato scritto.
<b>Criteri di esclusione:</b>	
1.	Diagnosi nei precedenti 5 anni di altra neoplasia maligna con esclusione del carcinoma <i>in situ</i> 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.
4.	Malattie sistemiche importanti di grado serio incompatibili con lo studio (a discrezione dello sperimentatore).
5.	Patologie neurologiche o psichiatriche che non consentano l'ottenimento del consenso informato.
6.	Gravidanza o allattamento.
7.	Precedente trattamento con Multiterapia Di Bella (MDB).

**Tabella 2. - Protocollo 6 – Organizzazione dello studio**

<b>CENTRO</b>	<b>N. PAZIENTI</b>
Ospedale Oncologico <b>Bari</b>	12
Università, Clinica Oncologica <b>Chieti</b>	8
Ospedale L. Pierantoni <b>Forlì</b>	8
Azienda Ospedaliera Benfratelli <b>Palermo</b>	6
<b>Totale</b>	<b>34</b>

Tabella 3. - Protocollo 6 - Caratteristiche dei pazienti

	Popolazione ITT*		Popolazione valutabile	
<b>N. di pazienti</b>	34		28	
<b>Sesso</b>				
maschi	13		11	
femmine	21		17	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
<b>Età (anni)</b>	63	(29-77)	64	(30-77)
<b>Tempo dalla diagnosi (mesi)</b>	21	(3-100)	21	(3-100)
<b>Tempo dall'ultima progressione (giorni)</b>	22	(1-160)	25	(1-160)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
<b>Tumore primitivo</b>				
colon	25	(73.5)	21	(75.0)
retto	9	(26.5)	7	(25.0)
<b>Precedente intervento chirurgico</b>				
no	0	(0.0)	0	(0.0)
curativo	21	(61.8)	18	(64.3)
palliativo	13	(38.2)	10	(35.7)
<b>Precedente chemioterapia</b>				
no	0	(0.0)	0	(0.0)
adiuvante	2	(5.9)	2	(7.1)
per malattia metastatica	19	(55.9)	16	(57.1)
adiuvante e per malattia metastatica	13	(38.2)	10	(35.7)
<b>Precedente radioterapia</b>				
no	24	(70.6)	19	(67.9)
sì	10	(29.4)	9	(32.1)
<b>ECOG PS</b>				
0	11	(32.4)	8	(28.6)
1	12	(35.3)	10	(35.7)
2	11	(32.4)	10	(35.7)
<b>Sito metastatico dominante</b>				
fegato	22	(64.7)	19	(67.9)
polmone	8	(23.5)	7	(25.0)
recidiva locoregionale	4	(11.8)	2	(7.1)

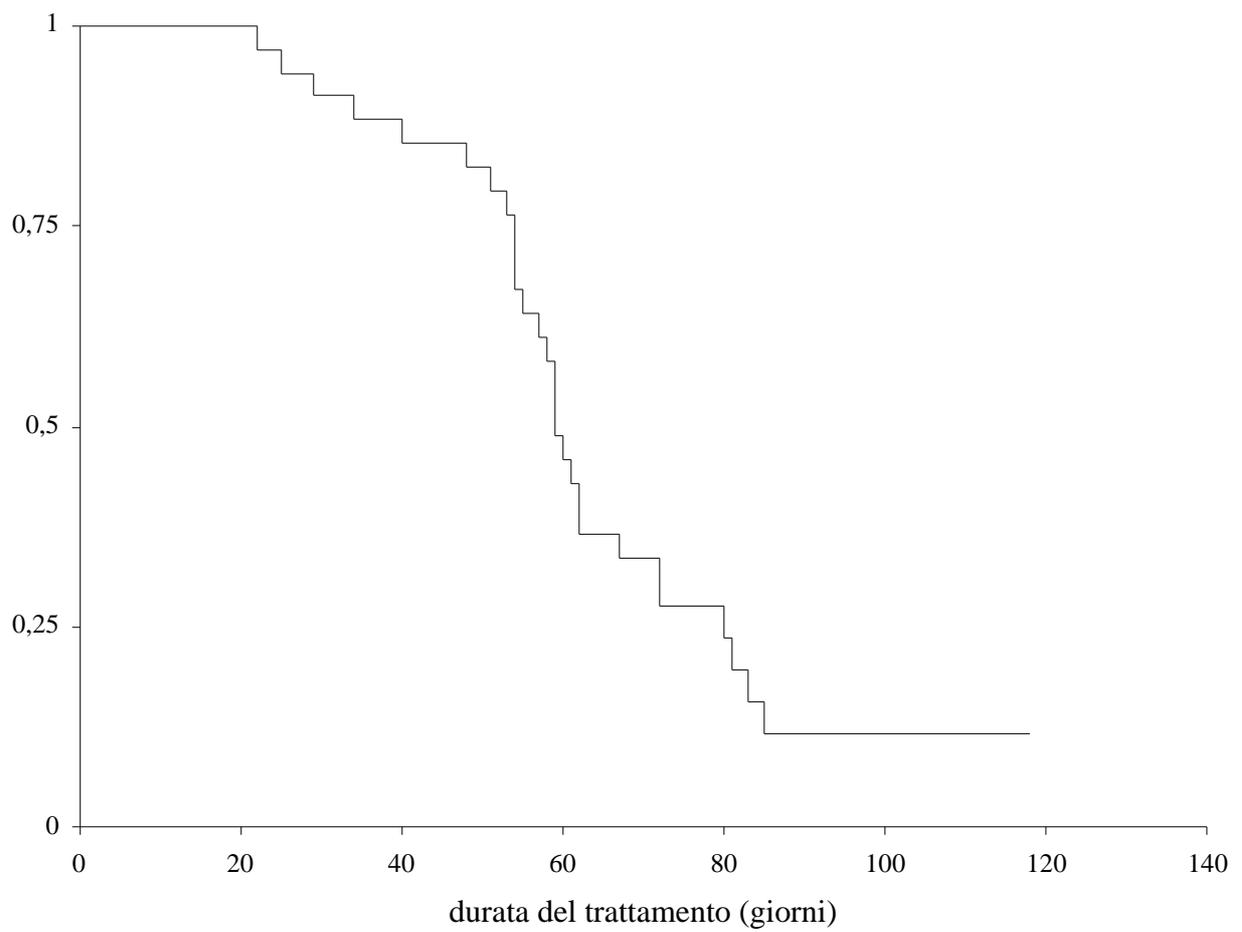
\* ITT = Intention to treat

**Tabella 4.** – *Protocollo 6 – Classificazione delle risposte al trattamento MDB*

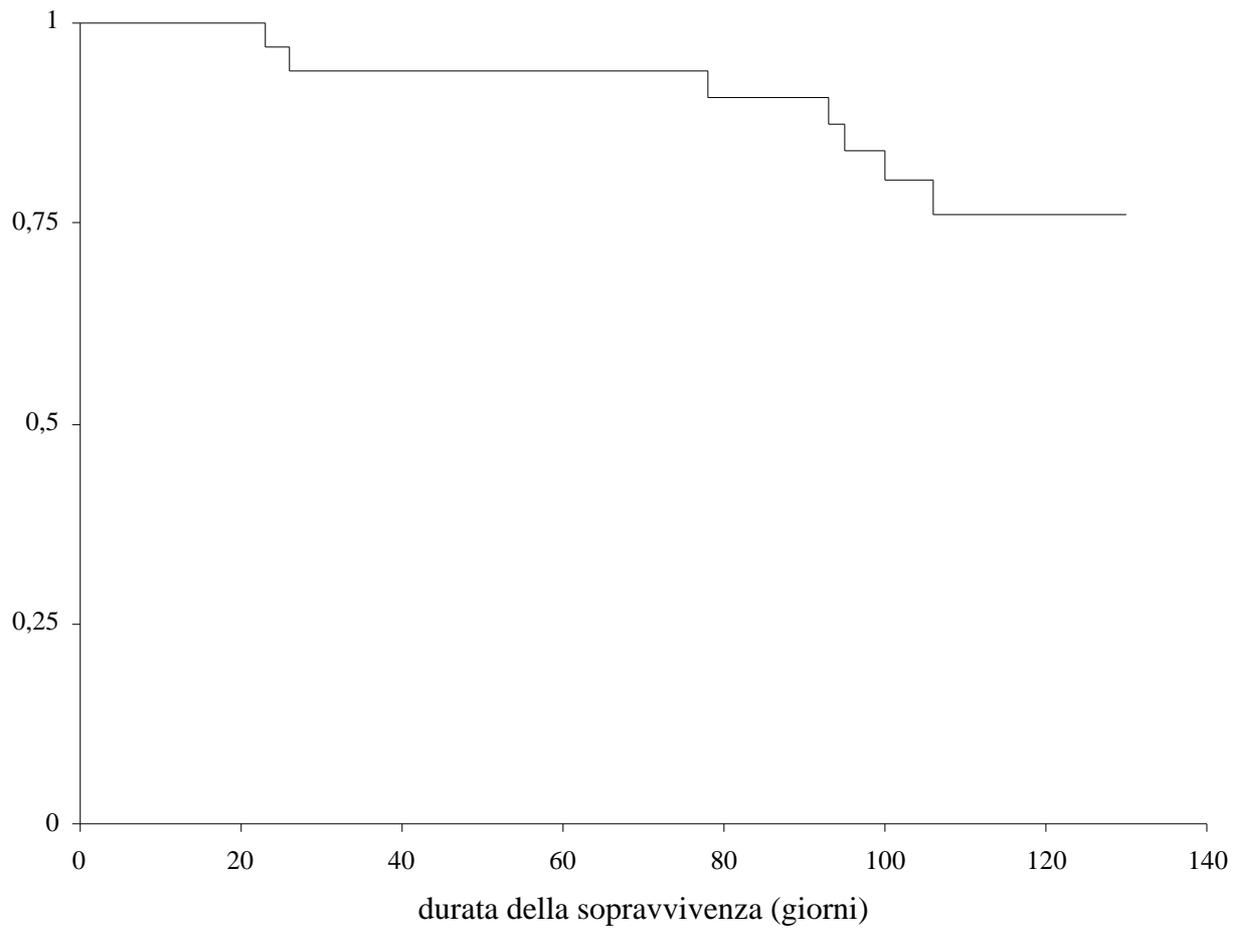
RISPOSTA	POPOLAZIONE ITT INTENTION TO TREAT		POPOLAZIONE VALUTABILE	
	N.	%	N.	%
Risposta parziale o completa	0	0.0	0	0.0
Nessun cambiamento (in trattamento)	3	8.8	3	10.7
Nessun cambiamento (non in trattamento)	2	5.9	2	7.1
Progressione	21	61.8	21	75.0
Decesso entro due mesi	2	5.9	2	7.1
Tossicità o ritiro volontario	5	14.7		
Non valutabile	1	2.9		
<b>TOTALE</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>	<b>28</b>	<b>100.0</b>

**Tabella 5.** - *Protocollo 6 - 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: 34)*

TIPO DI EVENTO	TOTALE EVENTI	EVENTI GRAVI
	WHO 1-4	WHO 3
Nausea-vomito	11	2
Diarrea	6	2
Anemia	3	3
Anoressia	1	0
Stipsi	1	0
Astenia	1	0
Bilirubina	1	1
Glicemia	1	0
<b>TOTALE</b>	<b>25</b>	<b>8</b>
<b>N° di pazienti che hanno presentato almeno 1 evento (% dei pazienti reclutati)</b>	<b>16 (47.1%)</b>	<b>6 (17.6%)</b>



**Figura 1.** - *Protocollo 6 – Proporzione di pazienti in trattamento dall’inizio del trattamento MDB*



**Figura 2.** - *Protocollo 6 – Curva di sopravvivenza della popolazione in studio*



## PROTOCOLLO 8

### **Pazienti affetti da carcinoma squamoso del distretto cervico-facciale e dell'esofago metastatico o recidivo dopo una prima linea chemioterapica**

Responsabile: Francesco Cognetti

#### **Popolazione e metodi**

*1. Criteri di selezione dei pazienti.* - Il dettaglio dei criteri di inclusione e di esclusione è riportato in tabella 1. Nello studio sono stati inseriti pazienti affetti da carcinoma epidermoidale del distretto cervico-facciale e dell'esofago, metastatico o recidivo, in progressione di malattia. I pazienti dovevano avere malattia misurabile, un Performance status (PS) ECOG inferiore o uguale a due, ed essere già stati sottoposti ad almeno 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, e lesioni valutabili solo endoscopicamente. 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 due mesi di trattamento.

*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. Lo schema di trattamento non prevedeva l'uso di citostatici quali la ciclofosfamide (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 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 dell'Istituto Regina Elena di Roma (che ha svolto la funzione di centro coordinatore).

La risposta al trattamento è stata valutata utilizzando i criteri OMS (appendice 3).

La valutazione della risposta prende in considerazione la prima valutazione dei pazienti effettuata dopo circa 2 mesi di trattamento. 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 pazienti classificati come stabili alla prima rivalutazione, ma in progressione o deceduti entro tre mesi dalla registrazione venivano classificati rispettivamente come progressioni o decessi.

Tutte le documentazioni disponibili, relative alla valutazione della risposta al trattamento sperimentale, sono state riesaminate e classificate da un Comitato indipendente per la revisione degli end point, all'oscuro della classificazione originale dell'investigatore. I risultati sono presentati integrando i risultati delle 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, fatta eccezione per i casi classificati come malattia stabile che, entro i tre mesi dalla registrazione, sono progrediti o deceduti, che sono stati classificati in base a quest'ultimo evento;
- i casi che il Comitato ha considerato non valutabili perché la valutazione, data la sede delle lesioni era possibile solo con l'esame fisico 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**

I 34 pazienti previsti sono stati reclutati dal 13 marzo al 22 maggio 1998. Il numero di pazienti reclutati da ciascuno dei 6 centri partecipanti è presentato in tabella 2. Per due pazienti non sono stati soddisfatti i criteri maggiori di eleggibilità e sono stati esclusi dalla popolazione Intention to Treat (ITT): il primo paziente per presenza di una doppia neoplasia, e il secondo in quanto la neoplasia esofagea era rappresentata da un adenocarcinoma e non da un carcinoma epidermoide. Pertanto la popolazione ITT è costituita da 32 pazienti. Le principali caratteristiche dei pazienti sono presentate in tabella 3.

L'età mediana dei pazienti è di 62 anni (range 40-80 anni), il rapporto maschi/femmine è di 9,7 e il tempo mediano intercorso dalla diagnosi è stato di 34 mesi (range 3-330 mesi). Il tempo intercorso dall'ultima progressione variava tra 0 e 435 giorni, con una mediana di 18 giorni. Le sedi più frequenti del tumore primitivo erano costituite dal cavo orale e orofaringe (13 pazienti) e dalla laringe (12 pazienti). Ventidue dei 32 pazienti avevano in passato subito un intervento chirurgico curativo o palliativo; 30 avevano ricevuto un trattamento radiante. Trenta pazienti avevano una malattia localmente avanzata o in recidiva con presenza di metastasi a distanza in 11 casi. Le caratteristiche della popolazione valutabile sono sovrapponibili a quelle della popolazione ITT.

In tabella 4 è riportata la classificazione delle risposte al trattamento in base al risultato delle rivalutazioni del Comitato di revisione. Per i pazienti non valutati dal Comitato di revisione, (pazienti deceduti, ritiri volontari e/o per tossicità, assenza di documentazione clinica valutabile o documentazione clinica non idonea per la rivalutazione) le risposte sono quelle riportate dal centro clinico.

In nessun paziente si è osservata una risposta obiettiva, completa o parziale. Nella popolazione ITT, al momento della rivalutazione a 2 mesi, si erano osservati 7 decessi e 19 progressioni di malattia, mentre 1 paziente aveva sospeso il trattamento per ritiro volontario prima della rivalutazione. Due pazienti tra i cinque che, secondo la rivalutazione del comitato di revisione, non avevano riportato alcun cambiamento nella malattia, hanno interrotto il trattamento, il primo in seguito alla valutazione di progressione da parte del centro clinico dopo 59 giorni di trattamento, il secondo per tossicità dopo 99 giorni. I restanti 3 pazienti (età 45-70 anni) avevano avuto la prima diagnosi di malattia in un tempo compreso tra 30 e 330 mesi prima dell'inizio del trattamento. Il PS di 2 pazienti era stato valutato pari a 2 mentre per un paziente risultava pari a 1.

In figura 1 è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dalla registrazione, stimata con metodi attuariali. Questa proporzione è molto alta a trenta giorni di follow-up (81%) ma poi scende al 25% a sessanta giorni.

In figura 2 è presentata la curva di sopravvivenza attuariale della popolazione in studio. La percentuale cumulativa di decessi a trenta giorni dall'inizio del trattamento è del 9%, e a sessanta giorni è del 34%.

Per quanto riguarda la valutazione della tossicità, sono stati complessivamente osservati 29 eventi avversi relativi a 15 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 20 eventi avversi relativi a 12 pazienti. In 4 pazienti gli eventi avversi sono stati giudicati gravi (grado 3-4 della scala OMS) e in 1 caso il trattamento è stato interrotto definitivamente a causa dell'insorgenza di eventi avversi. Gli eventi più frequenti sono stati: sonnolenza, disturbi gastrointestinali (nausea-vomito, diarrea e anoressia) e astenia.

## **Discussione**

In questo studio il trattamento MDB non ha mostrato attività antitumorale nei confronti dei pazienti affetti da carcinoma epidermoidale del distretto cervico-facciale e dell'esofago, metastatico o recidivo.

Su 32 pazienti inseriti in studio, non si è osservata alcuna risposta obiettiva. A un mese dall'inizio del trattamento 6 pazienti (2%) avevano interrotto il trattamento, in 5 casi per progressione di malattia o decesso, e in 1 caso per ritiro volontario. Un paziente è deceduto per improvvisa emorragia inarrestabile nella sede della lesione dopo sei giorni di trattamento. Al momento della valutazione della risposta l'81% dei pazienti era andato incontro a progressione di malattia o a decesso. In totale, è pervenuta al 21 luglio la notizia del decesso di 15 pazienti su 32 (47%).

Tenendo in considerazione solo gli eventi avversi con un grado di correlazione elevato con il trattamento, lo studio ha rivelato un'incidenza del 35% di eventi avversi e del 12% di eventi avversi gravi (grado 3 della scala OMS). Nel complesso il trattamento ha mostrato un profilo di tossicità non trascurabile, soprattutto in considerazione dell'assenza di attività osservata.

**Tabella 1.** - Protocollo 8 - Criteri di Eleggibilità

---

**Criteri di inclusione:**

---

1. Diagnosi istologica o citologica di neoplasia dell'esofago o di neoplasia del distretto cervico-facciale (carcinoma squamoso) in fase di recidiva loco-regionale o di metastasi, non suscettibile di trattamento locale.
2. Malattia in progressione dopo almeno un trattamento chemioterapico contenente cisplatino e/o methotrexate e/o fluorouracile la cui ultima somministrazione risalga ad almeno 4 settimane prima dell'inclusione nello studio.
3. Presenza di almeno una lesione di riferimento, misurabile con criteri bidimensionali.
4. Malattia misurabile e/o valutabile in progressione.
5. Adeguata funzionalità:  
midollare (neutrofili 1500/mmc, emoglobina 10 g/dl, piastrine 100.000/mmc),  
epatica (bilirubina 1,25 x il limite massimo del valore normale; transaminasi di 2 x il limite massimo dei valori normali in assenza di malattia a livello epatico; oppure < di 3 volte in presenza di malattia),  
renale (creatinina < 1,5 mg/dl)  
e cardiaca.
6. Un minimo di 4 settimane tra la fine della radioterapia e l'arruolamento nel protocollo. Le lesioni di riferimento possono essere nel campo di irradiazione. In caso di lesione unica è necessario l'accertamento citologico della stessa.
7. Età 18 anni.
8. Aspettativa di vita 12 settimane.
9. Performance Status ECOG 0,1,2.
10. Consenso informato scritto.

---

**Criteri di esclusione:**

---

1. Malattia suscettibile di trattamento chirurgico e/o radiante.
  2. Presenza di altre neoplasie maligne con esclusione del carcinoma *in situ* della cervice adeguatamente trattato, o del carcinoma baso o spinocellulare della cute.
  3. Malattie sistemiche importanti di grado serio incompatibili con lo studio (a discrezione dello sperimentatore).
  4. Contemporanea somministrazione di altri farmaci antineoplastici.
  5. Presenza di metastasi al sistema nervoso centrale sintomatiche.
  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 8 – Organizzazione dello studio**

<b>CENTRO</b>	<b>N. PAZIENTI</b>
Ospedale Oncologico <b>Bari</b>	4
Azienda Ospedaliera, Divisione Oncologica <b>Bolzano</b>	5
Ospedale Businco <b>Cagliari</b>	6
Ospedale L. Pierantoni <b>Forlì</b>	5
Ospedale S. Chiara <b>Pisa</b>	6
Istituto Regina Elena <b>Roma</b>	8
<b>Totale</b>	<b>34</b>

Tabella 3. - Protocollo 8 - Caratteristiche dei pazienti

	Popolazione ITT*		Popolazione valutabile	
<b>N. di pazienti</b>	32*		28	
<b>Sesso</b>				
maschi	29		25	
femmine	3		3	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
<b>Età (anni)</b>	62	(40-80)	62	(40-80)
<b>Tempo dalla diagnosi (mesi)</b>	34	(3-330)	37	(10-330)
<b>Tempo dall'ultima progressione (giorni)</b>	18	(0-435)	19	(0-435)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
<b>Tumore primitivo</b>				
cavo orale	8	(25.0)	8	(28.6)
orofaringe	5	(15.6)	4	(14.3)
rinofaringe	1	(3.1)	1	(3.6)
ipofaringe	3	(9.4)	2	(7.1)
laringe	12	(37.5)	11	(39.3)
parotide	1	(3.1)	1	(3.6)
seno mascellare	1	(3.1)	1	(3.6)
esofago	1	(3.1)	0	(0.0)
<b>Tipo di diagnosi</b>				
istologica	29	(90.6)	25	(89.3)
citologica	3	(9.4)	3	(10.7)
<b>Precedente intervento chirurgico</b>				
no	10	(31.3)	8	(28.6)
curativo	13	(40.6)	12	(42.9)
palliativo	9	(28.1)	8	(28.6)
<b>Linee chemioterapiche precedenti</b>				
una	16	(50.0)	12	(42.9)
due	10	(31.3)	10	(35.7)
tre	6	(18.8)	6	(21.4)
<b>Precedente radioterapia</b>				
no	2	(6.2)	1	(3.6)
sì	30	(93.7)	27	(96.4)
<b>ECOG PS</b>				
0	1	(3.1)	1	(3.6)
1	14	(43.7)	11	(39.3)
2	17	(53.1)	16	(57.1)
<b>Stato di malattia</b>				
localmente avanzato/recidivo	19	(59.4)	16	(57.1)
metastatico	2	(6.2)	2	(7.1)
recidivo e metastatico	11	(34.4)	10	(35.7)

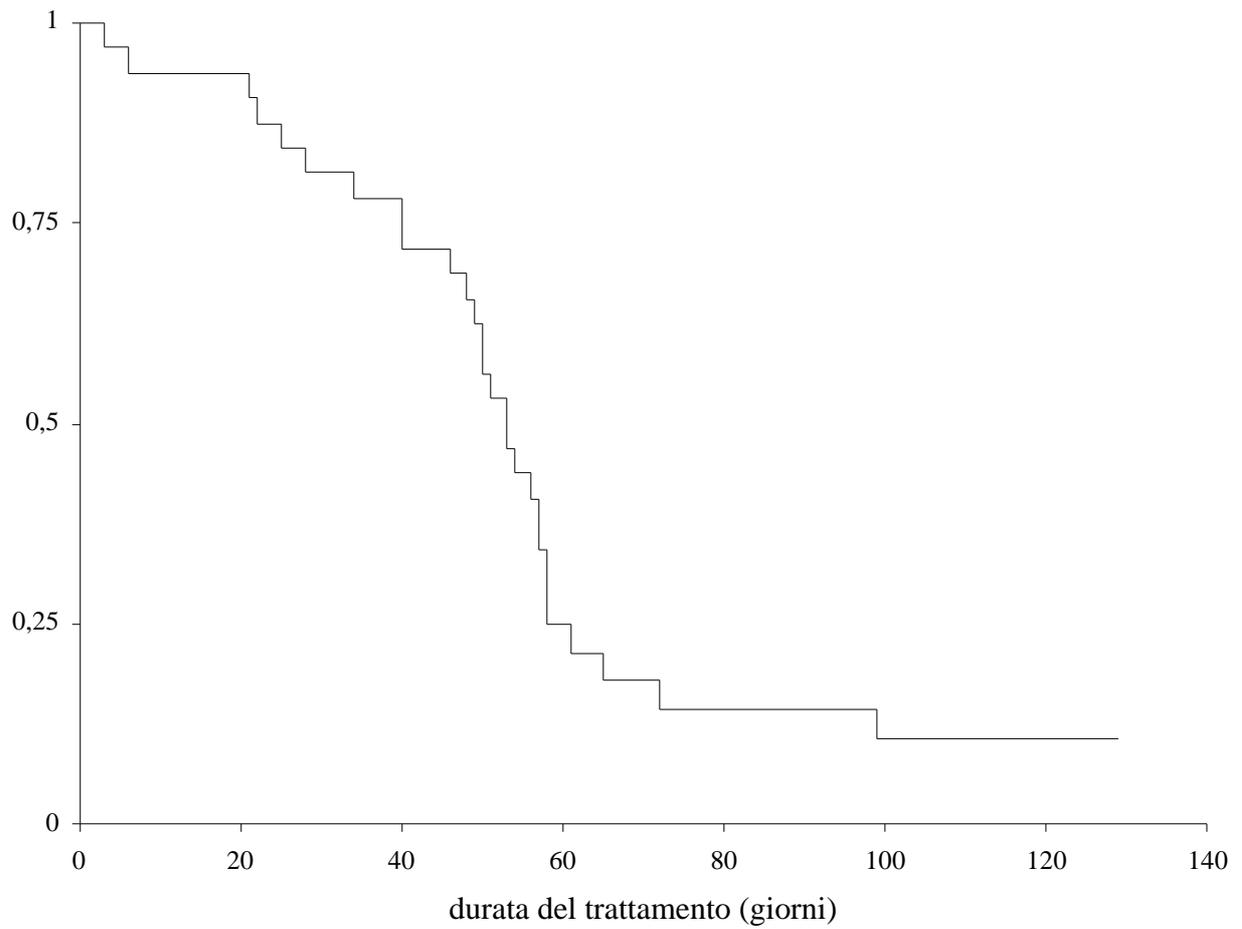
\* ITT = Intention to treat

**Tabella 4.** – *Protocollo 8 – Classificazione delle risposte al trattamento MDB*

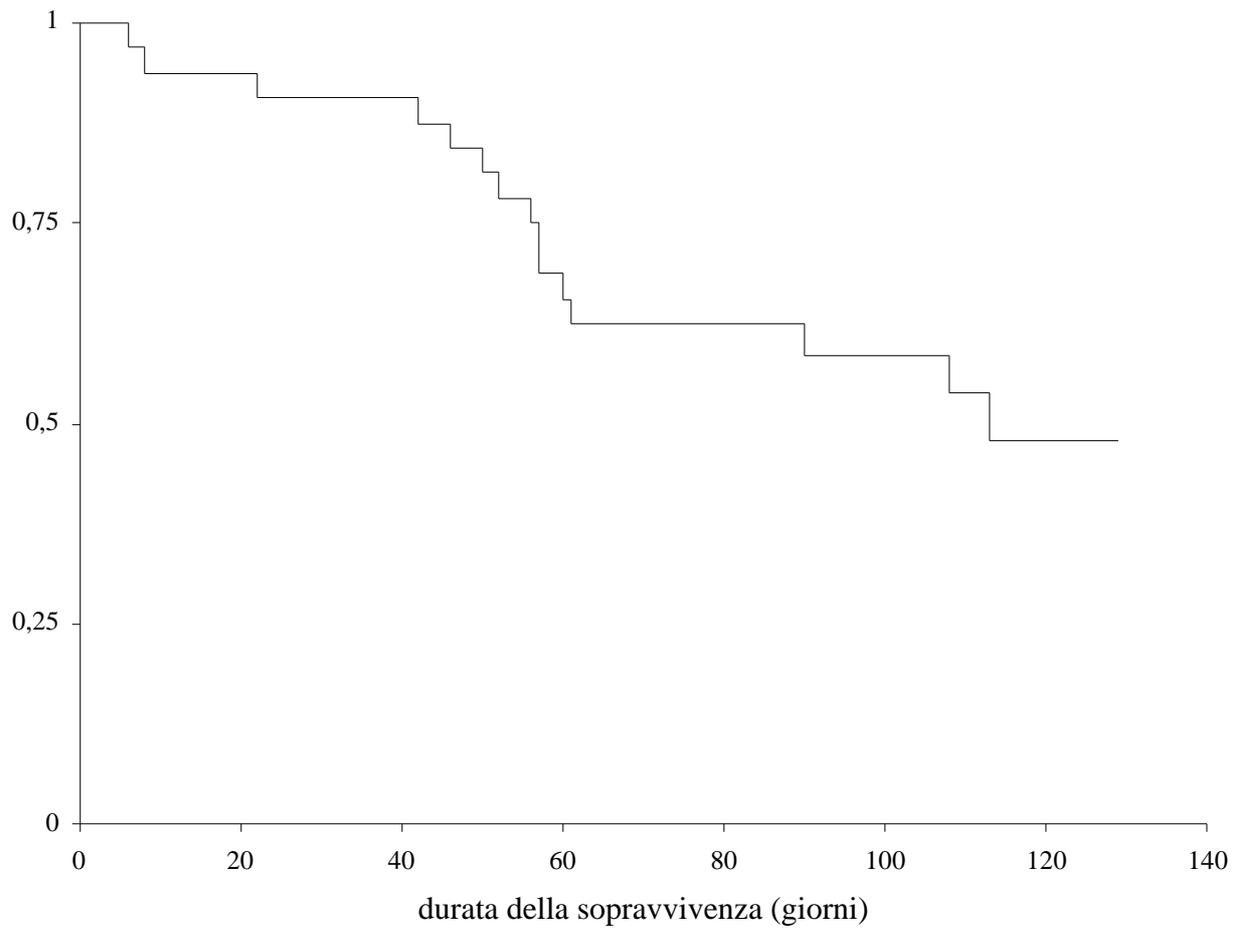
RISPOSTA	POPOLAZIONE ITT INTENTION TO TREAT		POPOLAZIONE VALUTABILE	
	N.	%	N.	%
Risposta parziale o completa	0	0.0	0	0.0
Nessun cambiamento (in trattamento)	3	9.4	3	10.7
Nessun cambiamento (non in trattamento)	2	6.2	2	7.1
Progressione	19	59.4	17	60.7
Decesso entro due mesi	7	21.9	6	21.4
Tossicità o ritiro volontario	1	3.1		
<b>TOTALE</b>	<b>32</b>	<b>100.0</b>	<b>28</b>	<b>100.0</b>

**Tabella 5.** - *Protocollo 8 - 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: 34)*

TIPO DI EVENTO	TOTALE EVENTI	EVENTI GRAVI
	WHO 1-4	WHO 3
Sonnolenza	6	3
Diarrea	4	0
Astenia	3	2
Anoressia	2	1
Nausea-vomito	2	0
Stomatite	1	0
Flatulenza	1	0
Xerosi cutanea	1	0
<b>TOTALE</b>	<b>20</b>	<b>6</b>
<b>N° di pazienti che hanno presentato almeno 1 evento (% dei pazienti Reclutati)</b>	<b>12 (35.3%)</b>	<b>4 (11.7%)</b>



**Figura 1.** - Protocollo 8 – Proporzione di pazienti in trattamento dall'inizio del trattamento MDB



**Figura 2.** - *Protocollo 8 – Curva di sopravvivenza della popolazione in studio*

## PROTOCOLLO 10

### Pazienti affetti da neoplasia solida in fase critica molto avanzata

Responsabile: Dino Amadori

#### Popolazione e metodi

*1. Criteri di selezione dei pazienti.* - Il dettaglio dei criteri di inclusione ed esclusione è riportato in tabella 1. Nello studio sono stati inseriti pazienti con neoplasia primitiva a carico di: polmone (non microcitoma), esofago, stomaco, pancreas, colecisti, fegato, colon-retto, vescica, collo e corpo dell'utero, ovaio. I pazienti dovevano inoltre avere un Performance status secondo Karnofsky  $\leq 50$ ; un'aspettativa di vita non superiore a tre mesi; presenza di malattia misurabile e/o valutabile; dovevano inoltre aver già ricevuto almeno una linea di trattamento chemioterapico per disseminazione metastatica o presentare una controindicazione assoluta alla chemioterapia fin dalla prima diagnosi di malattia.

*2. Valutazioni cliniche.* - Venivano considerati come parametri per la valutazione della risposta al trattamento le lesioni misurabili unidimensionalmente e bidimensionalmente e le lesioni non misurabili ma valutabili, quali ascite, versamento pleurico, metastasi ossee o cerebrali, massa addominale palpabile ma non misurabile.

Il protocollo di valutazione basale prevedeva l'esame obiettivo, la valutazione del Performance status secondo Karnofsky, gli esami ematochimici di routine, oltre alle indagini clinico-strumentali atte a valutare l'estensione della malattia. Era previsto un controllo mensile con esame obiettivo e valutazione della tossicità, e ogni due mesi la ripetizione delle indagini clinico-strumentali necessarie per la valutazione della risposta.

*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 e non era previsto l'uso di citostatici quali la ciclofosfamide.

*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 dell'Ospedale Morgagni di Forlì (che ha svolto la funzione di centro coordinatore).

La risposta al trattamento veniva valutata utilizzando i criteri OMS (appendice 3).

La valutazione della risposta prende in considerazione le valutazioni periodiche effettuate ogni due mesi. 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 pazienti classificati come stabili alla prima rivalutazione, ma in progressione o deceduti entro tre mesi dalla registrazione venivano classificati rispettivamente come progressioni o decessi.

Tutte le documentazioni disponibili, relative alla valutazione della risposta al trattamento sperimentale, sono state riesaminate e classificate da un Comitato indipendente per la revisione degli end point, all'oscuro della classificazione originale dell'investigatore. I risultati sono presentati integrando i risultati delle 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, fatta eccezione per i casi classificati come malattia stabile che, entro i tre mesi dalla registrazione, sono progrediti o deceduti, che sono stati classificati in base a quest'ultimo evento;
- i casi che il Comitato ha considerato non valutabili perché la valutazione, data la sede delle lesioni era possibile solo con l'esame fisico 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**

I 34 pazienti previsti sono stati reclutati dal 27 marzo al 4 giugno 1998. Il numero di pazienti reclutati da ciascuno dei 6 centri partecipanti è presentato in tabella 2. Le principali caratteristiche dei pazienti sono presentate 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 70 anni (range 36-84 anni), il rapporto maschi/femmine è di 0,4 e il tempo mediano intercorso dalla diagnosi è stato di 14 mesi (range 1-289 mesi). Il tempo intercorso dall'ultima progressione variava tra 0 e 102 giorni, con una mediana di 8 giorni.

Le sedi più frequenti del tumore primitivo erano costituite dal colon-retto (9), dallo stomaco (6), e dal pancreas (5). Il sito metastatico dominante più frequentemente

presente è il fegato (53%); 12 pazienti presentavano un solo sito metastatico, 11 due siti e i restanti 11 tre o quattro siti. Ventitre pazienti avevano in passato ricevuto almeno un trattamento chemioterapico. Dieci pazienti non avevano ricevuto trattamenti precedenti. Il 62% dei pazienti aveva un performance status pari a 50 (scala di Karnofsky).

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

In tabella 4 è riportata la classificazione delle risposte al trattamento in base al risultato delle rivalutazioni del Comitato di revisione. Per i pazienti non valutati dal Comitato di revisione, (pazienti deceduti, ritiri volontari e/o per tossicità, assenza di documentazione clinica valutabile o documentazione clinica non idonea per la rivalutazione) le risposte sono quelle riportate dal centro clinico.

In nessun paziente si è osservata una risposta obiettiva, completa o parziale. Nella popolazione ITT, al momento della rivalutazione a 2 mesi, si erano osservati 14 decessi, 13 progressioni di malattia, 2 interruzione per tossicità o ritiro volontario prima della rivalutazione a due mesi; 3 soggetti non risultavano ancora valutabili in quanto per 2 non erano ancora trascorsi due mesi dall'inizio del trattamento, e per il terzo non era stata considerata adeguata per la rivalutazione la documentazione clinica. Per i 2 pazienti che non avevano riportato alcun cambiamento nella malattia (età 57, 72 anni) il tempo intercorso dalla prima diagnosi era rispettivamente di 9 e 66 mesi dall'inizio del trattamento; entrambi avevano un PS pari a 50.

In figura 1 è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dalla registrazione, stimata con metodi attuariali. Questa proporzione è del 71% a trenta giorni dall'inizio del trattamento e del 17% a sessanta giorni.

In figura 2 è presentata la curva di sopravvivenza attuariale della popolazione in studio. La percentuale cumulativa di decessi a trenta giorni dall'inizio del trattamento è del 29%, e a sessanta giorni è del 42%.

Per quanto riguarda la valutazione della tossicità, sono stati complessivamente osservati 31 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 5), sono stati osservati 23 eventi avversi relativi a 17 pazienti. In 2 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), sonnolenza e mucosite.

## **Discussione**

In questo studio il trattamento MDB non ha mostrato attività antitumorale in pazienti affetti da neoplasia solida in fase critica molto avanzata non suscettibile di trattamento chemioterapico. Su 34 pazienti inseriti in studio, non si è osservata alcuna risposta obiettiva (completa o parziale), e a un mese dall'inizio del trattamento 10 pazienti (29%) avevano già interrotto la terapia per progressione di malattia e/o per decesso. In totale, risultano deceduti al 21 luglio 20 pazienti (59%). Il tempo mediano di sopravvivenza dei 34 pazienti reclutati è risultato di 67 giorni. Due pazienti sono

deceduti entro la prima settimana di trattamento (a 3 e a 4 giorni dall'arruolamento). Sono stati entrambi inclusi nella popolazione dei pazienti valutabili (la loro eventuale esclusione non avrebbe portato, comunque, alcuna modifica nei risultati dello studio).

Sia il tempo mediano di sopravvivenza che il numero di decessi avvenuti entro una settimana dall'inizio del trattamento è in accordo con il criterio di eleggibilità dei pazienti di questo protocollo che prevedeva un'aspettativa di vita al momento dell'arruolamento inferiore a tre mesi. Complessivamente, quindi, lo studio non fornisce alcuna evidenza di un'attività antitumorale del trattamento MDB in questo tipo di pazienti, anche tenendo conto della compromissione delle loro condizioni al momento dell'inserimento in studio.

Tenendo in considerazione solo gli eventi avversi con un grado di correlazione elevato con il trattamento, lo studio ha rivelato un'incidenza del 50% 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, soprattutto in considerazione dell'assenza di attività osservata.

**Tabella 1. - Protocollo 10 - Criteri di Eleggibilità**

Al momento dell'arruolamento devono essere rispettati tutti i seguenti criteri:

- a) Performance Status secondo Karnofsky 50 (appendice 1b).
- b) Aspettativa di vita non superiore a 3 mesi.
- c) Diagnosi istologica di malattia neoplastica.
- d) Neoplasia primitiva a carico di: polmone non microcitoma, esofago, stomaco, pancreas, colecisti, fegato, colon-retto, vescica, collo e corpo dell'utero, ovaio.
- e) Presenza di metastatizzazione diffusa a carico di almeno un viscere fra i seguenti: fegato, polmoni, sistema nervoso centrale, o di recidiva loco-regionale o di carcinosi peritoneale, non aggredibili con trattamenti loco-regionali.
- f) Pressa effettuazione di almeno un ciclo completo di terapia antitumorale convenzionale per disseminazione metastatica o controindicazione assoluta alla chemioterapia fin dalla prima diagnosi di malattia; nessuna indicazione attuale a trattamento antineoplastico di seconda linea con farmaci citotossici.
- g) Presenza di malattia misurabile e/o valutabile.
- h) Appartenenza al gruppo prognostico A secondo il PaP Score (vedi tabella PaP Score).
- i) Nessun trattamento precedente o concomitante con il Multitratamento Di Bella.
- l) Consenso informato scritto.
- j) Nessun trattamento concomitante con farmaci antitumorali.
- k) Accessibilità geografica.

PaP Score		
		Score parziale
Dispnea	No	0
	Si	1
Anoressia	No	0
	Si	1,5
Karnofsky PS	50	0
	30-40	0
	10-20	2,5
Previsione clinica di sopravvivenza (sett.)	> 12	0
	11-12	2,0
	9-10	2,5
	7-8	2,5
	5-6	4,5
	3-4	6,0
WBC totali	1-2	8,5
	normali (4.800-8.500 cell/mm3)	0
	alti (8.501-11.000 cell/mm3)	0,5
Linfociti %	molto alti (> 11.000 cell/mm3)	1,5
	normali (20,0-40,0%)	0
	bassi (12,0-19,9%)	1,0
	molto bassi (0-11,9%)	2,5

**PaP Score totale = score Dispnea + score Anoressia + score KPS + score PCS + score WBC totali + score Linfociti %**

Gruppi prognostici	PaP Score totale
A	2.5-5.5
B	5.6-11.0
C	11.1-17.5

**Tabella 2.** - *Protocollo 10 – Organizzazione dello studio*

<b>CENTRO</b>	<b>N. PAZIENTI</b>
Ospedale Oncologico <b>Aosta</b>	2
Ospedale Oncologico <b>Bari</b>	6
Ospedale L. Pierantoni <b>Forlì</b>	14
Ospedale S. Chiara <b>Pisa</b>	6
Azienda Ospedaliera - Ospedali Riuniti <b>Reggio Calabria</b>	4
Ospedale di Torrette <b>Torrette di Ancona</b>	2
<b>Totale</b>	<b>34</b>

Tabella 3. - Protocollo 10 - Caratteristiche dei pazienti

	Popolazione ITT*		Popolazione valutabile **	
<b>N. di pazienti</b>	34		29	
<b>Sesso</b>				
maschi	10		9	
femmine	24		20	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
<b>Età (anni)</b>	70	(36-84)	69	(42-84)
<b>Tempo dalla diagnosi (mesi)</b>	14	(1-289)	13	(2-289)
<b>Tempo dall'ultima progressione (giorni)</b>	8	(0-102)	8	(0-102)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
<b>Tumore primitivo</b>				
polmone non microcitoma	4	(11.8)	3	(10.3)
stomaco	6	(17.6)	5	(17.2)
pancreas	5	(14.7)	4	(13.8)
colecisti	3	(8.8)	3	(10.3)
fegato	3	(8.8)	2	(6.9)
colon-retto	9	(26.5)	9	(31.0)
vescica	2	(5.9)	1	(3.4)
ovaio	2	(5.9)	2	(6.9)
<b>Precedente intervento chirurgico</b>				
no	13	(38.2)	12	(41.4)
curativo	13	(38.2)	10	(34.5)
palliativo	8	(23.5)	7	(24.1)
<b>Precedente chemioterapia</b>				
no	11	(32.4)	7	(24.1)
adiuvante	1	(2.9)	1	(3.4)
per malattia metastatica	21	(61.8)	20	(69.0)
adiuvante e per malattia metastatica	1	(2.9)	1	(3.4)
<b>Precedente radioterapia</b>				
no	29	(85.3)	25	(86.7)
sì	5	(14.7)	4	(13.8)
<b>Karnofsky PS</b>				
50	21	(61.8)	17	(58.6)
40	10	(29.4)	9	(31.0)
30	3	(8.8)	3	(10.3)
<b>Sito metastatico dominante</b>				
fegato	18	(52.9)	15	(51.7)
polmone	7	(20.6)	5	(17.2)
carcinosi peritoneale	5	(14.7)	5	(17.2)
altro	4	(11.8)	4	(13.8)
<b>Numero di siti metastatici</b>				
uno	12	(35.3)	9	(31.0)
due	11	(32.3)	10	(34.5)
tre	9	(26.5)	8	(27.6)
quattro	2	(5.9)	2	(6.9)

\* ITT = Intention to treat

\*\* Per 2 pazienti, arruolati rispettivamente il 3 e il 4 giugno 1998, non è stato possibile a tutt'oggi (21.7.1998)

eseguire la prima valutazione prevista dal protocollo a due mesi dall'inizio del trattamento.

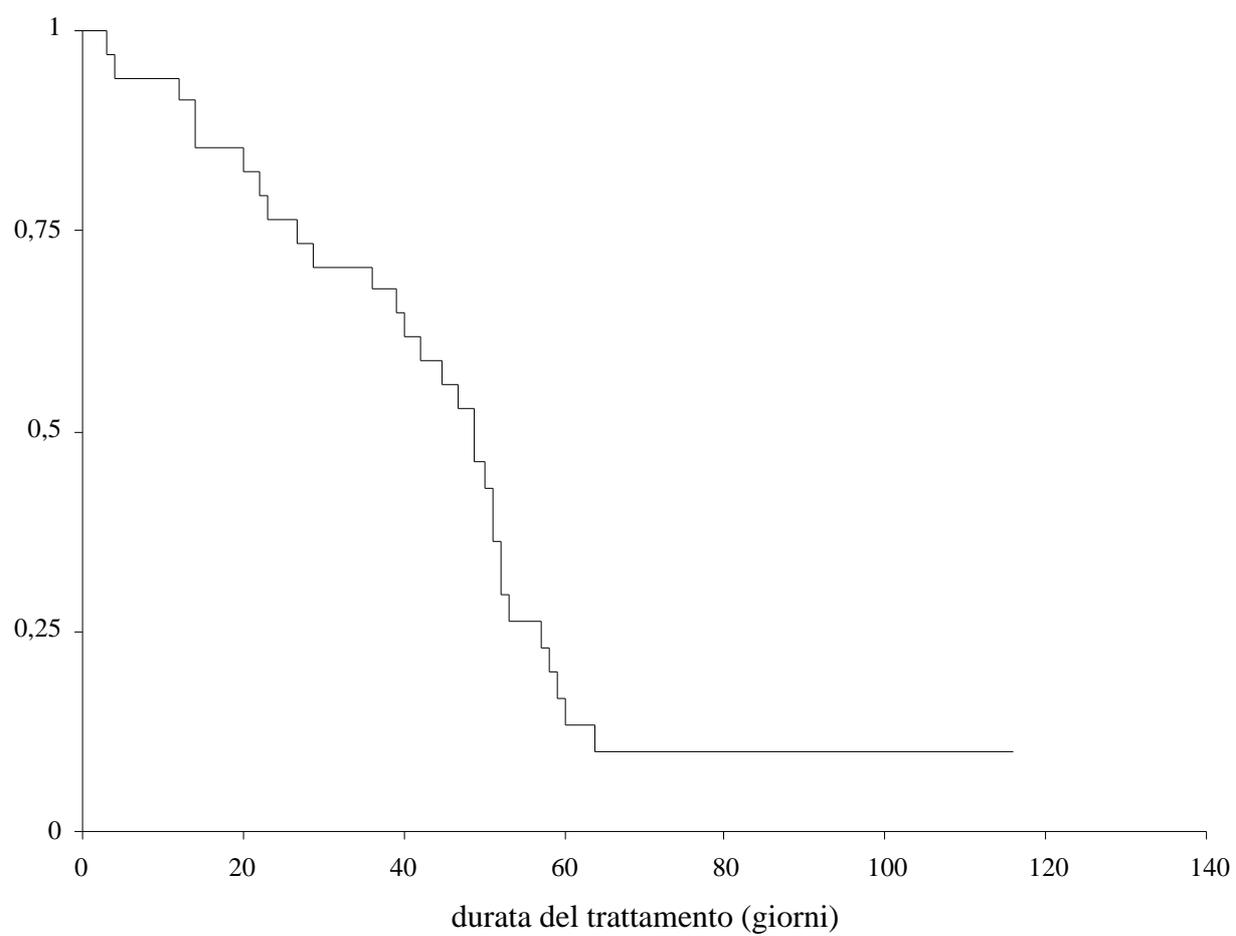
**Tabella 4.** – *Protocollo 10 – Classificazione delle risposte al trattamento MDB*

RISPOSTA	POPOLAZIONE INTENTION TO TREAT		POPOLAZIONE VALUTABILE	
	N.	%	N.	%
Risposta parziale o completa	0	0.0	0	0.0
Nessun cambiamento	2	5.9	2	6.9
Progressione	13	38.2	13	44.8
Decesso entro due mesi	14	41.2	14	48.3
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>	<b>29</b>	<b>100.0</b>

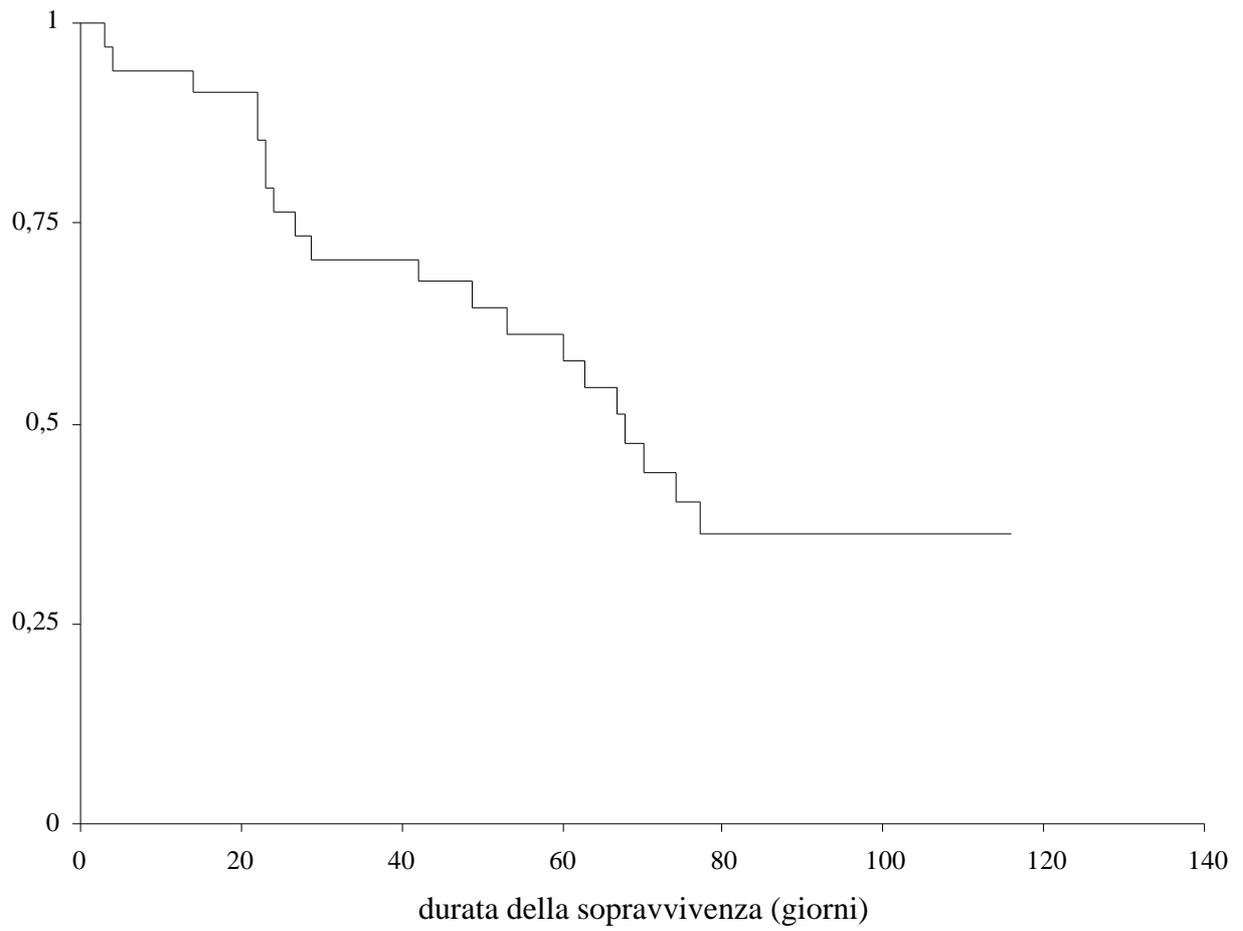
Too-early: soggetti non ancora valutabili per la risposta in quanto non sono trascorsi mesi dall'inizio dell'entrata in studio

**Tabella 5.** - *Protocollo 10 - 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: 34)*

TIPO DI EVENTO	TOTALE EVENTI	EVENTI GRAVI
	WHO 1-4	WHO 3
Nausea-vomito	13	2
Diarrea	4	0
Sonnolenza	3	0
Mucosite	2	0
Peggioramento stato occlusivo	1	1
<b>TOTALE</b>	<b>23</b>	<b>3</b>
<b>N° di pazienti che hanno presentato almeno 1 evento (% dei pazienti reclutati)</b>	<b>17 (50.0%)</b>	<b>2 (5.9%)</b>



**Figura 1.** - Protocollo 10 – Proporzione di pazienti in trattamento dall'inizio del trattamento MDB



**Figura 2.** - *Protocollo 10 – Curva di sopravvivenza della popolazione in studio*

**Appendice 1a****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 sé stesso, ma non in grado di lavorare; a letto per meno del 50% delle ore diurne	2
solo parzialmente in grado di provvedere a sé stesso; a letto per più del 50% delle ore diurne	3
completamente disabile, incapace di provvedere a sé stesso; costretto totalmente a letto o su una sedia	4

**Appendice 1b****Performance Status secondo Karnofsky**

<b>Descrizione</b>	<b>Grado</b>
Normale, non evidenza di malattia	<b>100</b>
Svolge attività normale, modesti segni di malattia	<b>90</b>
Attività normale con sforzo, qualche segno di malattia	<b>80</b>
Inabile al lavoro, può accudire a se stesso	<b>70</b>
Richiede solo occasionalmente assistenza	<b>60</b>
Richiede considerevole assistenza e frequenti cure mediche	<b>50</b>
Non può accudire a se stesso. Speciali cure e assistenza	<b>40</b>
Molto compromesso: è indicata l'ospedalizzazione per quanto la morte non sia imminente	<b>30</b>
Molto grave, ospedalizzazione necessaria, necessario trattamento attivo di supporto	<b>20</b>
Moribondo, stato preagonico e agonico	<b>10</b>
Deceduto	<b>0</b>

## Appendice 2

### Schema di trattamento

Il multitrattamento Di Bella è basato sui seguenti componenti:

- |                                      |  |        |
|--------------------------------------|--|--------|
| 1) <i>Soluzione ai Retinoidi:</i>    | Acido retinoico (all trans)                  | g 0,5  |
|                                      | Axeroftolo palmitato                         | g 0,5  |
|                                      | - Carotene                                   | g 2,0  |
|                                      | - Tocoferile acetato                         | g 1000 |
| 2) <i>Melatonina compresse:</i>      | Melatonina: Adenosina: Glicina (1: 4,5: 2,5) |        |
| 3) <i>Bromocriptina</i>              |  |        |
| 4) <i>Octreotide o Somatostatina</i> |  |        |

La posologia è la seguente:

- |                               |  |
|-------------------------------|--|
| <i>Soluzione ai Retinoidi</i> | 1 cucchiaio dosatore (7 g) a digiuno al mattino;   |
| <i>Melatonina:</i>            | 5 compresse da 2 mg ogni 12 ore;   |
| <i>Bromocriptina:</i>         | mezza compressa da 2,5 mg, 2 volte al dì;  |
| <i>Octreotide:</i>            | 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. |
| <i>Somatostatina:</i>         | 3 mg in infusione sottocutanea continua notturna della durata di circa 8 ore (con siringhe temporizzate) da iniziare 2-3 ore dopo cena.  |

Per la ciclofosfamide la posologia è di una compressa da 50 mg al giorno. Nel protocollo 8 la ciclofosfamide veniva utilizzata a discrezione del medico, dopo un congruo periodo di osservazione (2-3 mesi) e in assenza di leucopenia.

Protocollo n.	Somatostatina	Octreotide	Ciclofosfamide
4	X		
6		X	X
8		X	X*
10	X		

\* vedi sezione metodi del protocollo 8

*Farmaci di supporto ad uso generalizzato:* Vitamina C 1-2 gr/die  
 Vitamina D-diidrotachisterolo (AT 10) 8-18 gtt/die

**Appendice 3****Valutazione della risposta secondo i criteri OMS**

Risposta completa ( <b>RC</b> )	Completa scomparsa di tutti i segni e sintomi della malattia per una durata non inferiore ad 1 mese; devono normalizzarsi anche i markers eventualmente positivi.
Risposta parziale ( <b>RP</b> )	Riduzione di almeno il 50% della somma delle lesioni neoplastiche misurabili, senza comparsa di nuove lesioni. Per misura di ogni singola lesione si intende il prodotto dei suoi diametri trasversi valutati radiologicamente. Nel caso di lesioni ossee osteolitiche, esse devono dimostrare ricalcificazione all'esame radiografico.
Nessun cambiamento ( <b>NC</b> )	Riduzione inferiore al 25% o aumento inferiore al 25% delle lesioni note, senza comparsa di nuove lesioni.
Progressione ( <b>P</b> )	Aumento superiore al 25% di lesioni preesistenti e/o comparsa di nuove lesioni

### 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	Brucciore/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 Richiede terapia	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