

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

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

Studio osservazionale

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

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

99/12

*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 1999 (n. 2) 4° 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). Studio osservazionale.

A cura del Gruppo di coordinamento centrale per la sperimentazione del Multitratamento Di Bella
1999, 65 p. Rapporti ISTISAN 99/12

Negli studi osservazionali del Multitratamento Di Bella (MDB) sono stati considerati gli stessi tipi di tumori inclusi negli studi sperimentali conclusi nel 1998. Obiettivo principale degli studi osservazionali è stato quello di valutare la sopravvivenza dei pazienti in trattamento con MDB. Sono stato coinvolti 72 centri di riferimento oncologico italiani, e sono stati arruolati 798 pazienti (ventinove pazienti sono stati successivamente esclusi in quanto non rispettavano i criteri di eleggibilità). Dopo circa un anno di follow-up erano ancora in trattamento 21 pazienti (2,7%). Dai centri oncologici sono state segnalate 5 risposte obiettive di tipo parziale (0,7%); per 2 di questi 5 pazienti si è successivamente verificata una progressione di malattia. Solo per il 5,7% dei pazienti arruolati sono stati persi i contatti con i centri (persi al follow-up). La durata mediana di trattamento varia fra 53 giorni per i pazienti in fase critica (protocollo 10) e 89 giorni per le pazienti con carcinoma mammario e un Performance status ECOG 0-2 (protocollo 3). Entro il mese di maggio 1999 sono nel complesso deceduti 598 pazienti (77,8%). La durata mediana di sopravvivenza varia da 74 giorni per i pazienti in fase critica (protocollo 10), a 121 giorni per i pazienti con carcinoma del polmone (protocollo 5), a 312 giorni per le pazienti con carcinoma mammario e un Performance status ECOG 0-2 (protocollo 3), a 137 giorni per i pazienti con carcinoma del colon-retto (protocollo 6). In totale si sono osservati 385 eventi avversi, relativi a 237 pazienti, considerati correlabili al trattamento MDB; 29 pazienti (12%) hanno subito eventi gravi. Gli eventi più frequenti sono stati i disturbi gastrointestinali (nausea-vomito, diarrea, dolori addominali). I risultati degli studi osservazionali confermano i risultati negativi della sperimentazione condotta nel corso del 1998. Dall'analisi dell'insieme dei 1155 pazienti inclusi negli studi sperimentali (386 pazienti) e osservazionali (769 pazienti), non emerge alcuna evidenza che il trattamento MDB sia dotato di una qualche attività antitumorale di interesse clinico.

Parole chiave: Multitratamento Di Bella, Studi osservazionali, Terapie antitumorali

Istituto Superiore di Sanità

Results of the Di Bella Multitherapy (MDB) trial. Observational study.

Edited by the Gruppo di coordinamento centrale per la sperimentazione del Multitratamento Di Bella
1999, 65 p. Rapporti ISTISAN 99/12 (in Italian)

The observational trial on the Di Bella Multitherapy (MDB) included the same type of cancer studied in the phase II experimental trials concluded during 1998. The main objective of the observational study was to evaluate survival among treated patients. 72 Italian oncological centers participate to the study and 798 patients were enrolled (29 patients were subsequently excluded because they did not respect eligibility criteria). After one year of follow up 21 patients (2.7%) were still on treatment. In 5 patients a partial response was observed (in 2 patients a progression of the disease followed). Only 5.7% of the patients were lost to follow up. Median duration of treatment ranged from 53 days for terminal cancer patients (protocol 10) to 89 days for breast cancer patients with Performance status ECOG 0-2 (protocol 3). Up to May 1999, 598 patients (77.8%) died. For the most frequent cancers, median survival was 74 days for terminal cancer patients (protocol 10), 121 days for lung cancer (protocol 5), 312 days for breast cancer with Performance status ECOG 0-2 (protocol 3), and 137 days for colorectal cancer (protocol 6). A total of 385 adverse events, relevant to 237 patients, were attributable to MDB; for 29 patients (12%) the adverse event was severe. Gastrointestinal disorders were the most frequent observed events (nausea and vomiting, diarrhea, abdominal pain). The findings of the MDB observational study confirm the negative results of the experimental phase II trials concluded during 1998. The analysis of all patients (1155 patients) enrolled in the experimental study (386 patients) and in the observational study (769 patients), provide convincing evidence that the MDB has no anticancer activity of clinical interest.

Key words: Anti-tumor treatment, Di Bella multitherapy, Observational studies

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

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

Comitato Guida

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

Centri partecipanti

Abruzzo - Responsabile: S. Iacobelli

- Ospedali Riuniti "SS. Annunziata", Chieti
- Ospedale Civile dello "Spirito Santo", Pescara
- Ospedale Civile, Lanciano
- Ospedale Civile "SS Filippo e Nicola", Avezzano
- Ospedale "Maria SS.ma dello Splendore", Giulianova

Basilicata - Responsabile: L. Manzione

- Azienda Ospedaliera "S. Carlo", Potenza

Emilia Romagna - Responsabile: D. Amadori

- Azienda Ospedaliera, Parma
- Azienda Ospedaliera, Modena
- Ospedale Civile degli Infermi "B. Ramazzini", Carpi
- Ospedale Civile, Sassuolo
- Policlinico "S. Orsola - Malpighi", Bologna
- Azienda Ospedaliera - Arcispedale "Sant'Anna", Ferrara
- Ospedale per gli Infermi, Faenza
- Ospedale, Lugo
- Ospedale "G.B. Morgagni" - "L. Pierantoni", Forlì

- Ospedale "M. Bufalini", Cesena
- Ospedale degli "Infermi" Presidio Ospedaliero, Rimini

Lazio - Responsabile: F. Cognetti

- Istituto "Regina Elena" per lo Studio e la Cura dei Tumori, Roma
- CELIO, Policlinico Militare di Roma "S.Ten.Med. Attilio", Roma
- Ospedale "S. Maria Goretti", Latina
- Azienda Complesso Ospedaliero "S. Filippo Neri", Roma
- Azienda Ospedaliera S. Camillo - C. Forlanini, Roma

Liguria - Responsabile: R. Rosso

- Istituto Scientifico Tumori, Genova
- Ospedale Civile "S. Andrea", La Spezia
- Presidio Ospedaliero, Sanremo
- Ospedale Generale "S.Paolo", Savona

Marche - Responsabile: R. Cellerino

- Azienda Ospedaliera "Torrette" - Umberto I, Ancona
- Ospedale Generale Provinciale "C. e G. Mazzoni", Ascoli Piceno
- Ospedale Civile "E.Profili", Fabriano
- Ospedale Santa Croce, Fano
- Ospedale, Fermo
- Ospedale Civile Provinciale, Senigallia

Molise - Responsabile: S. Vecchiarelli

- Ospedale Generale Provinciale "Antonio Cardarelli", Campobasso

Piemonte - Responsabile: C. Bumma

- Azienda Ospedaliera O.I.R.M. "Sant'Anna", Torino
- Ospedale "S. Giovanni Antica Sede", Torino
- Azienda Ospedaliera "S. Giovanni Battista Molinette", Torino
- Azienda Ospedaliera "S. Luigi Gonzaga", Orbassano
- Stabilimento Ospedaliero, Ciriè
- Ospedale Civile, Chivasso
- Ospedale Civile, Ivrea
- Polo Oncologico Vercelli-Biella "Ospedale degli Infermi", Biella
- Azienda Ospedaliera Maggiore della Carità, Novara
- Azienda Ospedaliera "Santa Croce e Carle", Cuneo
- Ospedale Civile, Mondovì
- Ospedale Civile, Asti
- Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo", Alessandria
- Ospedale "S.Spirito", Casale Monferrato
- Ospedale Civile, Acqui Terme

Puglia - Responsabile: G. Colucci

- IRCCS Ospedale Oncologico, Bari
- Policlinico, Università, Bari
- Ospedale Generale Regionale della Fondazione "Casa Sollievo della Sofferenza", S. Giovanni Rotondo
- Centro Oncologico ASL 01, Brindisi
- Azienda Ospedaliera "Antonino di Summa", Brindisi
- Azienda Ospedaliera "Santissima Annunziata", Taranto
- Azienda Ospedaliera "V. Fazzi", Lecce
- Ospedale "Cardinale Panico", Tricase

Sardegna - Responsabile: G. Broccia

- Ospedale Oncologico "A. Businco" ASL 8, Cagliari
- Ospedale "R. Binaghi" ASL 8, Cagliari
- Ospedale "S. Francesco" ASL 3, Nuoro
- Ospedale Civile ASL 1, Sassari

Sicilia - Responsabile: B. Agostara

- Azienda Ospedaliera Civile "Benfratelli" - M. Ascoli - G. Di Cristina, Palermo
- Azienda Ospedaliera Civile - OMPA, Ragusa
- Azienda Ospedaliera Garibaldi, Ascoli Tomaselli, S. Luigi Currò, Catania
- Azienda Universitaria Policlinico, Messina

Toscana - Responsabile: P.F. Conte

- Azienda Ospedaliera, Pisa
- Ospedale Area Aretina Nord, Arezzo
- Ospedale degli Infermi "S. Maria della Misericordia", Cortona
- Azienda Ospedaliera di Careggi, Firenze
- Azienda Ospedaliera, Siena

Trentino Alto Adige

Provincia autonoma di Trento - Responsabile: E. Galligioni

- Ospedale "S. Chiara", Trento

Provincia autonoma di Bolzano - Responsabile: H. Amor

- Ospedale Generale Regionale, Bolzano

Val d'Aosta - Responsabile: F. Di Vito

- Ospedale Regionale, Aosta

Veneto - Responsabile: M. Lise

- Ospedale, Belluno
- Azienda Ospedaliera, Padova
- Ospedale, Venezia
- Ospedale Generale Provinciale, Vicenza

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

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

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

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

Ringraziamenti

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

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

Laboratorio di Ingegneria Biomedica, ISS: M. Neroni

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

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

INDICE

Introduzione	1
Sintesi dei risultati e considerazioni conclusive	7
Analisi degli studi osservazionali MDB	11
Protocollo 1	13
<i>Pazienti affetti da malattie linfoproliferative: linfomi non Hodgkin ad istologia aggressiva e leucemia linfoide cronica</i>	
Protocollo 3	17
<i>Pazienti affette da carcinoma mammario metastatico non suscettibili di trattamento ormonoterapico e/o chemioterapico (PS ECOG=0-2)</i>	
Protocollo 4	21
<i>Pazienti affette da carcinoma mammario metastatico non suscettibili di trattamento ormonoterapico o chemioterapico (PS ECOG=3-4)</i>	
Protocollo 5	25
<i>Pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico</i>	
Protocollo 6.....	29
<i>Pazienti affetti da carcinoma coloretale in fase avanzata</i>	
Protocollo 7	35
<i>Pazienti affetti da carcinoma del pancreas esocrino</i>	
Protocollo 8	41
<i>Pazienti affetti da carcinoma del distretto cervico facciale e dell'esofago metastatico o recidivo dopo una prima linea chemioterapica</i>	
Protocollo 9	47
<i>Pazienti affetti da recidiva di glioblastoma dopo chirurgia e radioterapia esterna</i>	
Protocollo 10	51
<i>Pazienti affetti da neoplasia solida in fase critica molto avanzata</i>	
Analisi degli eventi avversi osservati negli studi	57
Appendice 1a: Performance Status (ECOG)	59
Appendice 1b: Performance Status (Karnofsky)	61
Appendice 2: Schema di trattamento	63
Appendice 3: Scala di tossicità secondo i criteri OMS	65

Introduzione

Premessa.- Al fine di valutare il potenziale ruolo in campo oncologico dei medicinali impiegati secondo il “Multitratamento 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, e uno studio osservazionale coordinato su base regionale.

Sia gli studi sperimentali (articolati su nove protocolli inerenti diverse linee tumorali) che gli studi osservazionali sono stati approvati dalla Commissione oncologica nazionale e da un Comitato etico nazionale appositamente istituito. I risultati degli studi sperimentali sono stati presentati il 23 luglio e il 13 novembre 1998, e sono pubblicati in due rapporti dell’Istituto Superiore di Sanità (ISTISAN 98/17, ISTISAN 98/24). Nel presente rapporto vengono illustrati i risultati degli studi osservazionali MDB relativi ai seguenti protocolli:

- Protocollo 1: Pazienti affetti da malattie linfoproliferative: linfomi non Hodgkin ad istologia aggressiva (1A) e leucemia linfoide cronica (1B)
- Protocollo 3: Pazienti affette da carcinoma mammario metastatico non suscettibili di trattamento ormonoterapico o chemioterapico (PS ECOG=0-2)
- Protocollo 4: Pazienti affette da carcinoma mammario metastatico non suscettibili di trattamento ormonoterapico o chemioterapico (PS ECOG=3-4)
- Protocollo 5: Pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico
- Protocollo 6: Pazienti affetti da carcinoma coloretale in fase avanzata
- Protocollo 7: Pazienti affetti da carcinoma del pancreas esocrino
- Protocollo 8: Pazienti affetti da carcinoma del distretto cervico facciale e dell’esofago metastatico o recidivo dopo una prima linea chemioterapica
- Protocollo 9: Pazienti affetti da recidiva di glioblastoma dopo chirurgia e radioterapia esterna
- Protocollo 10: Pazienti affetti da neoplasia solida in fase critica molto avanzata

Lo scopo dello studio è stato quello di inquadrare in una osservazione controllata e validabile la somministrazione della MDB in un numero più elevato di pazienti e in un numero maggiore di strutture oncologiche rispetto a quelle già coinvolte negli studi sperimentali. Obiettivo principale degli studi osservazionali era quello di fornire una stima più accurata della sopravvivenza in pazienti affetti da diversi tumori sottoposti al trattamento MDB (rispetto a quanto è stato possibile negli studi sperimentali), e di consentire una migliore caratterizzazione del profilo di tossicità del trattamento MDB.

Popolazione in studio - Lo studio osservazionale è stato condotto su base regionale e coordinato attraverso centri di riferimento regionale. Sono stati inclusi nello studio osservazionale gli stessi tipi e stadi di tumori inclusi nei protocolli dello studio sperimentale, ad eccezione dei pazienti eleggibili per i protocolli 1 (malattie linfoproliferative) e 5 (carcinoma polmonare) nei bracci non pretrattati. Le esclusioni sono state motivate dal fatto che le regole per l’interruzione precoce dei trial (in caso di attività antitumorale inadeguata) richiedono una valutazione puntuale della risposta obiettiva, valutazione che non sarebbe stata possibile all’interno degli studi osservazionali.

I criteri di eleggibilità specifici di ciascun protocollo sono riportati nelle relative sezioni. I principali criteri comuni ai diversi protocolli sono comunque rappresentati da: avere ricevuto una diagnosi istologica o citologica di malattia neoplastica; presentare una malattia misurabile e/o valutabile; presentare uno stadio avanzato di malattia; non avere ricevuto precedenti trattamenti MDB; non assumere contemporaneamente altri farmaci antitumorali. Per tutti i pazienti è stato valutato il Performance Status (PS) in accordo con la scala prevista da ciascun protocollo (Appendice 1a e 1b).

Lo studio osservazionale MDB (relativo a 10 protocolli) è stato condotto presso 72 centri di riferimento oncologico italiani. Il DI 23/98 prevedeva l'inclusione di 2000 pazienti negli studi osservazionali (1000 relativi ai protocolli sperimentali 1-9 e 1000 relativi al protocollo 10). La distribuzione dei pazienti per protocollo e per regione è stata calcolata sulla base del numero di pazienti previsti nello studio sperimentale e dei tassi di mortalità per tutti i tumori per regione (Tabella 1).

A seguito del decreto legge 186/1998, in attuazione della sentenza della Corte costituzionale 185/1998, sono stati modificati i criteri di inclusione dei pazienti nei protocolli MDB. In particolare potevano essere inclusi anche pazienti con precedente trattamento MDB o con concomitante chemioterapia, e consentiva anche la distribuzione del trattamento MDB a pazienti non seguiti dai centri oncologici ma trattati in base ad una dichiarazione del medico curante. Pertanto, l'arruolamento dei pazienti negli studi osservazionali si è concluso il 30 giugno 1998.

Il numero di pazienti arruolati negli studi, entro il 30 giugno 1998, è stato complessivamente di 798. Ventinove pazienti sono stati successivamente esclusi in quanto non rispettavano i criteri di eleggibilità (l'esito osservato in questi pazienti non ha mostrato differenze rispetto alla restante popolazione). La distribuzione dei 769 pazienti inclusi nelle analisi è riportata nella Tabella 2. La discrepanza fra il numero di pazienti previsto e il numero effettivamente arruolato è dovuta al fatto che due regioni (Lombardia e Umbria) hanno fornito il trattamento MDB al di fuori di questo studio; due regioni (Campania, Basilicata) hanno iniziato l'arruolamento dei pazienti dopo l'emanazione del D.L. 186/98; una regione (Friuli Venezia Giulia) non è stata analizzata per l'incompletezza dei dati forniti.

Trattamento in studio.- Ciascun paziente incluso nello studio ha ricevuto i farmaci del Multitattamento Di Bella, consistenti in: soluzione ai retinoidi; melatonina; bromocriptina; octreotide o somatostatina (il dettaglio della posologia è riportato in Appendice 2). Per i pazienti inclusi nel protocollo 9 era prevista l'aggiunta dell'idrossiurea. Per i pazienti inclusi nei protocolli 1, 3, 5, 6, 7 e 8 era prevista l'aggiunta della ciclofosfamide. Nel corso della sperimentazione è stato raccomandato un uso generalizzato delle vitamine C e D (diidrotachisterolo). Il trattamento doveva essere continuato fino al verificarsi del primo dei seguenti eventi: progressione di malattia o decesso; tossicità inaccettabile o ritiro volontario del paziente.

Raccolta dati.- Per tutti i pazienti inclusi negli studi è stata compilata una scheda di rilevazione dei dati appositamente predisposta (e sovrapponibile a quella utilizzata per gli studi sperimentali). 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. A cura dell'Istituto Superiore di Sanità è stata effettuata la registrazione delle schede di rilevazione dei dati.

Valutazione dell'attività del trattamento MDB.- Obiettivo principale degli studi osservazionali è stato quello di fornire una stima della sopravvivenza dei pazienti sottoposti al trattamento MDB. L'ultimo follow-up per valutare lo stato in vita dei pazienti è stato effettuato a maggio 1999.

La valutazione dell'attività antitumorale dell'MDB, a differenza di quanto avvenuto per gli studi sperimentali, non rappresentava l'obiettivo degli studi osservazionali (in questi studi il tipo di esame da effettuare e la periodicità erano stabiliti dal singolo centro). In ogni caso, si è provveduto a una descrizione delle risposte obiettive osservate e segnalate dai centri partecipanti al momento della ristadiazione dei pazienti. Così come negli studi sperimentali le risposte obiettive sono state classificate in accordo con i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS); sulla base dei criteri adottati per la valutazione della risposta, nel caso di eventuale risposta (completa o parziale) era necessaria una conferma successiva a distanza di 4 settimane. Tuttavia, a differenza degli studi sperimentali non è stata effettuata alcuna rivalutazione, da parte del Comitato indipendente per la revisione degli end point, della documentazione raccolta dai centri.

Valutazione della tossicità del trattamento MDB.- 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. Per la segnalazione degli eventi avversi gravi (le alterazioni di grado ≥ 3 della scala OMS - Appendice 3 - nonché gli eventi avversi che consistono o esitano in morte, pericolo di vita, inabilità permanente, ricovero ospedaliero) sono state utilizzate apposite schede di rilevazione. Gli eventi avversi di minore gravità (grado 1 e 2 della scala OMS) sono stati riportati all'interno delle schede di rilevazione compilate nel corso delle visite periodiche. Nell'ambito di ciascun protocollo sono stati considerati solo gli eventi avversi che, indipendentemente dalla gravità, sono stati considerati potenzialmente correlabili al trattamento sperimentale (grado di correlazione possibile, probabile o certo).

Analisi dei dati.- L'analisi è stata condotta su tutti i pazienti che rispettavano i criteri maggiori di inclusione dei singoli protocolli. Sono stati esclusi pazienti che presentavano tumori diversi da quelli previsti dai protocolli e pazienti le cui condizioni generali al

momento dell'inizio del trattamento erano peggiori di quelle previste dal protocollo. Al contrario, pazienti con condizioni migliori di quelle previste (per i protocolli 4 e 10) sono stati inclusi nell'analisi.

L'analisi della sopravvivenza, e del tempo trascorso in trattamento, sono state effettuate secondo il metodo di Kaplan-Meier. Avendo a disposizione anche i dati di follow-up dei pazienti inclusi negli studi sperimentali, per ciascun protocollo vengono anche confrontate le curve di sopravvivenza dei pazienti inclusi nei protocolli osservazionali e sperimentali.

Monitoraggio degli studi.- Gli studi osservazionali sono stati sottoposti a una attività di monitoraggio clinico condotto su base regionale, al fine di assicurare la correttezza nella conduzione e l'aderenza alle Norme di buona pratica clinica. Per ciascuna regione è stato individuato un medico responsabile del monitoraggio delle attività svolte nei singoli centri per verificare la correttezza delle procedure adottate.

Aspetti etici.- Gli studi osservazionali sono stati eseguiti 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. Gli studi sono stati approvati dal Comitato etico nazionale e dalla 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. 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.

Tabella 1. - *Distribuzione dei pazienti previsti per Regione e protocollo*

Regione	Numero di pazienti previsti									Totale
	Protocollo									
	1	3	4	5	6	7	8	9	10	
Piemonte	8	13	14	29	10	6	5	4	89	178
Valle d'Aosta	0	1	0	1	0	0	0	0	2	4
Lombardia	16	27	27	58	19	12	11	9	179	358
Bolzano	3	2	0	2	0	0	0	1	8	16
Trento	0	1	1	0	3	1	2	0	8	16
Veneto	7	13	13	27	9	6	5	4	84	168
Friuli Venezia Giulia	3	4	5	8	3	2	2	2	29	58
Liguria	4	6	6	13	3	3	3	2	40	80
Emilia Romagna	8	13	13	28	9	6	5	4	86	172
Toscana	7	12	11	25	8	5	5	4	77	154
Umbria	1	3	2	5	2	1	1	1	16	32
Marche	2	4	4	9	3	2	2	1	27	54
Lazio	8	13	13	27	10	6	5	5	87	174
Abruzzo	2	3	3	6	2	1	1	1	19	38
Molise	0	1	1	2	1	0	0	0	5	10
Campania	6	11	11	23	8	5	4	4	72	144
Puglia	5	8	8	16	6	3	3	2	51	102
Basilicata	1	1	1	3	1	1	0	0	8	16
Calabria	2	3	4	8	3	2	1	1	24	48
Sicilia	6	10	10	21	7	4	5	3	66	132
Sardegna	2	3	3	7	2	2	3	1	23	46
Totale	91	152	150	318	109	68	63	49	1.000	2.000

Tabella 2. – *Pazienti in studio per Regione e protocollo*

Regione	Numero di pazienti in studio										
	Protocollo										Totale
	1A	1B	3	4	5	6	7	8	9	10	
Piemonte	0	0	8	4	14	8	3	3	0	69	109
Val d'Aosta	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2	4
Bolzano	0	0	0	0	2	0	0	0	1	5	8
Trento	0	0	1	0	0	2	1	0	0	2	6
Veneto	2	2	18	4	4	8	0	7	0	8	53
Liguria	1	0	1	5	1	5	0	5	0	14	32
Emilia R.	0	0	10	7	12	11	1	3	2	59	105
Toscana	4	2	11	11	20	8	6	5	5	52	124
Marche	0	0	0	0	2	3	0	0	0	2	7
Lazio	0	0	13	11	22	8	2	5	5	27	93
Abruzzo	1	0	2	2	3	1	0	1	0	11	21
Molise	0	0	1	0	0	1	0	0	0	3	5
Puglia	0	1	18	4	11	6	0	2	0	41	83
Basilicata	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	7
Sicilia	0	0	3	8	12	3	1	2	0	50	79
Sardegna	0	2	6	2	1	4	0	0	1	17	33
Totale	8	7	93	58	105	68	14	33	14	369	769

Sintesi dei risultati e considerazioni conclusive

Negli studi osservazionali sono stati studiati gli stessi tipi di tumori inclusi negli studi sperimentali MDB. Obiettivo principale degli studi osservazionali è stato quello di valutare la sopravvivenza dei pazienti sottoposti al trattamento con MDB (negli studi sperimentali conclusi a novembre 1998, l'obiettivo principale era rappresentato dalla valutazione dell'attività antitumorale del trattamento).

Lo studio è stato condotto presso 72 centri di riferimento oncologico italiani. I dati che vengono di seguito presentati riguardano tutti i pazienti inclusi negli studi osservazionali entro il 30 giugno 1998 (dopo quella data, a seguito dell'applicazione della sentenza della Corte costituzionale che allargava l'erogazione del trattamento MDB, sono cambiati i criteri di eleggibilità dei pazienti).

Il numero complessivo di pazienti arruolati è stato di 798. Ventinove pazienti sono stati successivamente esclusi in quanto non rispettavano i criteri di eleggibilità (l'esito osservato in questi pazienti non ha mostrato differenza rispetto alla restante popolazione). La distribuzione per regione e per protocollo dei 769 pazienti inclusi nelle analisi è riportata nella Tabella 2.

Al 15 maggio 1999, a circa un anno dal momento dell'inizio degli studi osservazionali, la situazione dei pazienti arruolati negli studi è presentata nella Tabella 3. Sulla base delle valutazioni effettuate dai centri oncologici sono state segnalate 5 risposte obiettive di tipo parziale (0,7%); per due di questi cinque pazienti si è successivamente verificata una progressione di malattia. Solo per il 5,7% dei pazienti arruolati sono stati persi i contatti con i centri (persi al follow-up).

Al momento del follow-up (maggio 1999) erano ancora in trattamento 21 pazienti (2,7%). Se si considerano i protocolli con il maggior numero di pazienti, la permanenza in trattamento è relativamente simile. La durata mediana di trattamento, cioè l'intervallo di tempo entro il quale il 50% dei pazienti ha interrotto il trattamento, varia fra 53 giorni per i pazienti in fase critica (protocollo 10) e 89 giorni per le pazienti con carcinoma mammario e un Performance Status ECOG 0-2 (protocollo 3). La causa più frequente di interruzione del trattamento è rappresentata dalla progressione di malattia.

Entro il mese di maggio 1999 sono nel complesso deceduti 598 pazienti (77,8%). La durata mediana di sopravvivenza, cioè l'intervallo di tempo entro il quale il 50% dei pazienti è deceduto, varia da 74 giorni per i pazienti in fase critica (protocollo 10), a 121 giorni per i pazienti con carcinoma del polmone (protocollo 5), a 312 giorni per le pazienti con carcinoma mammario e un Performance Status ECOG 0-2 (protocollo 3), a 137 giorni per i pazienti con carcinoma del colon-retto (protocollo 6).

In totale si sono osservati 385 eventi avversi, relativi a 237 pazienti, considerati correlabili al trattamento MDB (grado di correlazione certo o probabile); 29 pazienti (12%) hanno subito eventi gravi. Gli eventi più frequenti, in tutti i protocolli in studio, sono stati i disturbi gastrointestinali (nausea-vomito, diarrea, dolori addominali). Negli studi che prevedevano l'uso della ciclofosfamide, in particolare nei pazienti affetti da malattie linfoproliferative, è stata osservata tossicità ematologica (anemia, leucopenia, piastrinopenia). Il profilo di tossicità del trattamento è risultato sovrapponibile a quello già messo in evidenza nei corrispondenti studi sperimentali.

Nella Tabella 4 sono confrontati i principali risultati ottenuti nei protocolli osservazionali con quelli dei protocolli sperimentali. I risultati sono sovrapponibili per tutte

le principali caratteristiche: proporzione di risposte obiettive, permanenza in trattamento, e sopravvivenza. Tale sovrapposibilità è particolarmente importante se si considera che mentre ciascun protocollo sperimentale è stato condotto in un numero limitato di centri oncologici, il corrispondente protocollo osservazionale è stato condotto in 72 centri di 16 regioni italiane.

I due studi sono simili anche per quanto riguarda l'andamento della malattia nei pazienti in risposta parziale e nei pazienti con malattia stabile. Nello studio sperimentale, al 15 giugno 1999, dei 47 pazienti con malattia stabile alla chiusura degli studi, 7 pazienti sono ancora in trattamento mentre gli altri sono andati incontro a progressione. Per quanto riguarda i 3 pazienti in risposta parziale, soltanto il paziente con LNH (protocollo 1A) risulta ancora in risposta parziale; la paziente con carcinoma mammario (protocollo 3) è deceduta a marzo 1999 e nel paziente con carcinoma del pancreas (protocollo 7) la malattia è in progressione dalla fine di marzo 1999.

I risultati degli studi osservazionali confermano i risultati negativi della sperimentazione condotta nel corso del 1998. Ciò vale per tutti gli end point considerati: numero di risposte obiettive, permanenza in trattamento, tossicità, e sopravvivenza. Dall'analisi dell'insieme dei 1155 pazienti inclusi negli studi sperimentali (386 pazienti) e osservazionali (769 pazienti), non emerge alcuna evidenza che il trattamento MDB sia dotato di una qualche attività antitumorale di interesse clinico.

Tabella 3. - Studi osservazionali MDB: follow-up al 15 maggio 1999

Protocollo	Totale	Vivi				Deceduti		Persi al follow-up	
		In trattamento		Non in trattamento*					
		N	%	N	%	N	%	N	%
1A	8	2	25,0	1	12,5	5	62,5	0	-
1B	7	1	14,3	2	28,6	3	42,9	1	14,3
3	93	7	7,5	31	33,3	48	51,6	7	7,5
4	58	3	5,2	9	15,5	45	77,6	1	1,7
5	105	3	2,9	15	14,3	82	78,1	5	4,8
6	68	1	1,5	15	22,1	47	69,1	5	7,4
7	14	1	7,1	4	28,6	9	64,3	0	-
8	33	1	3,0	3	9,1	27	81,8	2	6,1
9	14	0	-	3	21,4	8	57,1	3	21,4
10	369	2	0,5	23	6,2	324	87,8	20	5,4
Totale	769	21		106		598		44	

* Il trattamento è stato interrotto per progressione di malattia, tossicità o ritiro volontario del paziente

Tabella 4. – Confronto dei risultati degli studi osservazionali e sperimentali MDB

Protocollo	Numero di pazienti in studio		Numero di risposte obiettive		Durata mediana di trattamento		Durata mediana della sopravvivenza	
	Osserv.	Sperim.	Osserv.	Sperim.	Osserv.	Sperim.	Osserv.	Sperim.
1A	8	32	1	1	125	41	208	185
1B	7	22	0	0	31	59	-	-
3	93	33	2	1	89	58	312	177
4	58	34	1	0	54	33	100	113
5p	105	65	0	0	70	62	121	104
5np*	-	51	-	0	-	87	-	85
6	68	34	0	0	58	62	137	209
7	14	29	0	1	77	65	168	144
8	33	32	0	0	59	53	93	113
9	14	20	0	0	65	62	128	87
10	369	34	1	0	53	49	74	68
Totale	769	386	5[§] (0,7%)	3[^] (0,8%)				

* Nel protocollo sperimentale 5 (carcinoma polmonare) erano presenti anche 51 pazienti non pretrattati; tali pazienti non erano invece eleggibili nei protocolli osservazionali.

[§]Al 15 maggio 1999 due pazienti in risposta parziale (una del protocollo 3 e una del protocollo 10) sono andate incontro a progressione di malattia.[^] Al 15 giugno 1999 la paziente con carcinoma mammario e il paziente con carcinoma del pancreas sono andati incontro a progressione di malattia.

Analisi degli studi osservazionali MDB

Protocollo 1. - Pazienti affetti da malattie linfoproliferative: Linfomi non-Hodgkin ad istologia aggressiva e Leucemia linfoide cronica.

Per essere inclusi nello studio i pazienti dovevano presentare le seguenti caratteristiche principali: diagnosi istologica o citologica di Linfoma non-Hodgkin (LNH; protocollo 1A) e Leucemia Linfoide Cronica (LLC; protocollo 1B); presenza di malattia misurabile non rispondente o in progressione dopo due precedenti linee di terapia; PS ECOG = 0-2 (Appendice 1a); aspettativa di vita maggiore di 8 settimane. Il dettaglio dei criteri di inclusione e di esclusione dei pazienti con LNH e LLC è riportato in Tabella 5. Il protocollo di trattamento MDB è descritto in dettaglio nell'Appendice 2.

Nel periodo di tempo compreso fra il 10 aprile e il 27 giugno 1998 sono stati arruolati 9 pazienti con diagnosi di Linfoma non-Hodgkin e 7 pazienti con diagnosi di Leucemia Linfoide Cronica. Un paziente con diagnosi di Linfoma non-Hodgkin è stato successivamente escluso in quanto presentava un PS ECOG = 3 al momento dell'arruolamento. Il numero di pazienti in ciascuna regione è presentato in Tabella 2. Le principali caratteristiche dei pazienti sono illustrate in Tabella 6a e 6b. Per i pazienti con diagnosi di Linfoma non-Hodgkin l'età mediana è di 58 anni (range 36-74 anni), e il tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'inizio del trattamento è di 36 mesi (range 19-52 mesi). Per i pazienti con diagnosi di Leucemia Linfoide Cronica l'età mediana è di 57 anni (range 53-64 anni), e il tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'inizio del trattamento è di 58 mesi (range 17-65 mesi).

La durata mediana di trattamento in base al tempo trascorso dall'inizio del trattamento per i pazienti con diagnosi di Linfoma non-Hodgkin e di Leucemia Linfoide Cronica (metodo di Kaplan-Meier), è rispettivamente di 125 e 31 giorni.

Il tempo mediano di sopravvivenza (metodo di Kaplan-Meier) per i pazienti con diagnosi di Linfoma non-Hodgkin è stato di 208 giorni. Fra i 7 pazienti con diagnosi di Leucemia Linfoide Cronica tre sono deceduti, tre risultano in vita a maggio 1998 e uno è perso al follow-up.

In un paziente con diagnosi di Linfoma non-Hodgkin si è osservata una risposta parziale; il paziente ha iniziato il trattamento nel giugno 1998 e risulta in trattamento a fine maggio 1999. Questa risposta ha riguardato un paziente di 36 anni (con diagnosi di LNH centrocitico-centroblastico, stadio IV) diagnosticato nel settembre 1994. Il paziente aveva ricevuto tre precedenti linee di chemioterapia (l'ultima nel luglio 1997) e, al momento dell'inclusione nella sperimentazione presentava un PS ECOG = 0. Si deve sottolineare che in questo paziente, dopo un prima risposta parziale su uno dei siti di lesione, si è dovuta interrompere la somministrazione di ciclofosfamide per un episodio di tossicità ematologica, e a seguito dell'interruzione si era verificata una progressione di malattia. Tale progressione è regredita dopo che il paziente ha ripreso nuovamente la terapia con ciclofosfamide. A questo proposito va ricordato che la ciclofosfamide è uno dei farmaci più attivi nella terapia dei LNH sia all'esordio che in recidiva, e viene impiegato, con dosaggi e schemi ovviamente diversi, sia nella terapia di "attacco", che nei trattamenti di mantenimento a scopo palliativo. La dose di ciclofosfamide somministrata nell'ambito della MDB (50 mg/die p.o.) corrisponde a una dose complessiva mensile di 1.500 mg, ed è molto simile a quella erogata nel corso di una chemioterapia convenzionale quale il CHOP, che prevede 750 mg/mq di ciclofosfamide ogni 21-28 gg (un soggetto di peso e statura media, con una superficie corporea di 1,72 mq, riceve una dose di 1.300 mg/mese).

Tabella 5. - Criteri di eleggibilità del protocollo 1. Pazienti affetti da malattie linfoproliferative**Criteri di inclusione:**

1. Pazienti con diagnosi di Leucemia Linfoide Cronica (LLC) non eleggibili per trattamenti chemio-radioterapici di provata efficacia, in quanto resistenti a due diversi protocolli di trattamento (ad es. chlorambucil e fludarabina).
2. Pazienti con diagnosi di Linfoma Non-Hodgkin (LNH) non eleggibili per trattamenti chemio-radioterapici di provata efficacia, in quanto:
 - a. in prima recidiva resistente
 - b. in seconda recidiva
 - c. resistenti a due diversi protocolli terapeutici effettuati alla diagnosi.

Con diagnosi istologica di alto grado secondo la classificazione Working Formulation (WF) o Revised European American Lymphoma (R.E.A.L.):

- W.F. "D": linfoma centroblastico nodulare
- W.F. "F": linfoma centrocitico-centroblastico diffuso
- W.F. "C": linfoma centroblastico diffuso
- W.F. "H": linfoma diffuso immunoblastico
- W.F. "I": linfoma linfoblastico T
- W.F. "J": linfoma a piccole cellule non clivate di tipo Burkitt
- R.E.A.L. linfoma follicolare grado III
 - " linfoma diffuso a grandi cellule B
 - " linfoma di Burkitt
 - " linfoma a grandi cellule B di tipo Burkitt
 - " linfoma anaplastico a grandi cellule (ALC)
 - " linfoma T periferico a piccole, medie, grandi cellule
 - " linfoma T intestinale associato +/- ad enteropatia
 - " linfoma T linfoblastico

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

Criteri di esclusione:

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

Tabella 6a. - Protocollo 1A (LNH). Caratteristiche dei pazienti

N. di pazienti	8	
Sesso		
maschi	3 (37,5)	
femmine	5 (62,5)	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
Età (anni)	58	(36-74)
Tempo dalla diagnosi (mesi)	36	(19-52)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>
ECOG PS		
0	5	(62,5)
1	0	-
2	3	(37,5)

Tabella 6b. - Protocollo 1B (LLC). Caratteristiche dei pazienti

N. di pazienti	7	
Sesso		
maschi	3 (57,1)	
femmine	4 (42,9)	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
Età (anni)	57	(53-64)
Tempo dalla diagnosi (mesi)	58	(17-65)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>
ECOG PS		
0	2	(28,6)
1	1	(14,3)
2	4	(57,1)

Protocollo 3. - Pazienti affette da carcinoma mammario metastatico non suscettibili di trattamento ormonoterapico e/o chemioterapico (PS ECOG = 0-2)

Nello studio sono state inserite pazienti affette da carcinoma mammario metastatico in progressione, con malattia misurabile e/o valutabile. Le pazienti dovevano avere un PS ECOG = 0-2 (Appendice 1a), e dovevano aver già ricevuto almeno una linea di trattamento ormonoterapico o chemioterapico. Il dettaglio dei criteri di inclusione ed esclusione è riportato in Tabella 7. Il protocollo di trattamento MDB è descritto in dettaglio nell'Appendice 2.

Sono state arruolate 99 pazienti, fra il 16 aprile e il 26 giugno 1998. Cinque pazienti sono state successivamente escluse in quanto presentavano un PS ECOG = 3 al momento dell'arruolamento; un paziente maschio con carcinoma mammario è stato escluso (il protocollo era limitato al carcinoma mammario femminile). Il numero di pazienti in ciascuna regione è presentato in Tabella 2. Le principali caratteristiche delle pazienti incluse nell'analisi sono illustrate in Tabella 8. L'età mediana delle pazienti è di 57 anni (range 34-81 anni) e il tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'inizio del trattamento è di 65 mesi (range 8-327 mesi). Tutte avevano ricevuto almeno un ciclo di chemioterapia e/o di ormonoterapia.

In Figura 1 è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dall'inizio del trattamento MDB (metodo di Kaplan-Meier). Questa proporzione diminuisce rapidamente ed è del 83% a trenta giorni, e del 21% a novanta giorni, con una mediana di trattamento di 89 giorni.

In Figura 2 è presentata la curva di sopravvivenza attuariale (metodo di Kaplan-Meier) della popolazione in studio. La percentuale cumulativa di decessi è del 22% a tre mesi dall'inizio del trattamento, e del 32% a sei mesi, con un tempo mediano di sopravvivenza di 312 giorni. Tale valore è di 135 giorni maggiore di quanto osservato nel corrispondente studio sperimentale.

In due pazienti si è osservata una risposta obiettiva di tipo parziale. In una paziente, che aveva ricevuto la prima diagnosi di malattia nel 1985, e aveva iniziato il trattamento MDB alla fine di aprile 1998, si è osservata una risposta parziale a carico di lesioni epatiche; all'inizio di marzo 1999 la paziente è andata incontro a progressione di malattia, ha sospeso il trattamento MDB, e ha iniziato una nuova linea di ormonoterapia. In una paziente, che aveva ricevuto la prima diagnosi di malattia nel 1988, la risposta parziale era rappresentata da una riduzione di una lesione cutanea; la paziente risulta in trattamento a giugno 1999.

Pur con le cautele dovute all'eterogeneità delle pazienti inserite nel presente studio ed ai possibili bias di selezione quando si confrontano studi diversi, si può ragionevolmente concludere che il trattamento MDB non ha indotto un prolungamento della sopravvivenza. I risultati dello studio osservazionale confermano i risultati negativi osservati nel corrispondente protocollo sperimentale.

Tabella 7. - *Criteri di eleggibilità del protocollo 3. Pazienti affette da carcinoma mammario metastatico resistente ad ormonoterapia e/o chemioterapia (ECOG = 0,1,2)*

Criteri di inclusione:

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

Criteri di esclusione:

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

Tabella 8. - *Protocollo 3. Caratteristiche dei pazienti*

N. di pazienti	93	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
Età (anni)	57	(34-81)
Tempo dalla diagnosi (mesi)	65	(8-327)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>
ECOG PS		
0	18	(19,3)
1	33	(35,5)
2	36	(38,7)
non specificato	6	(6,5)

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

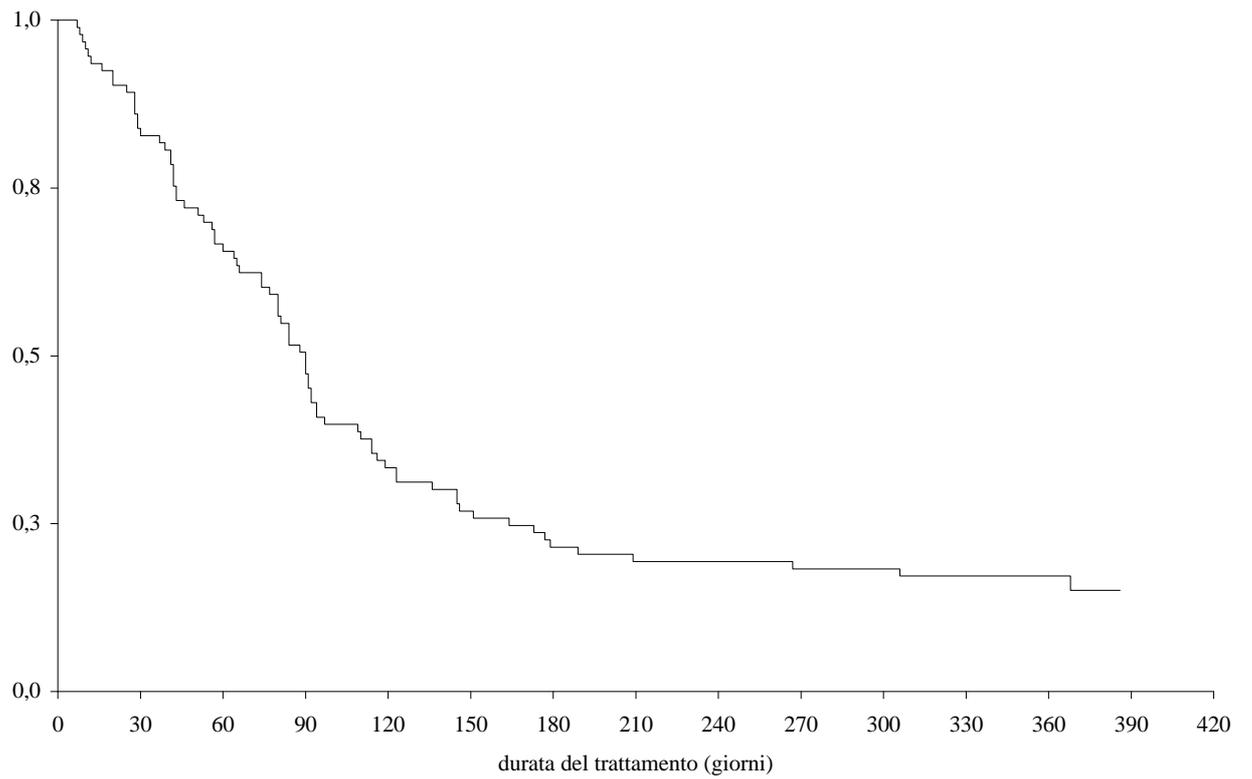
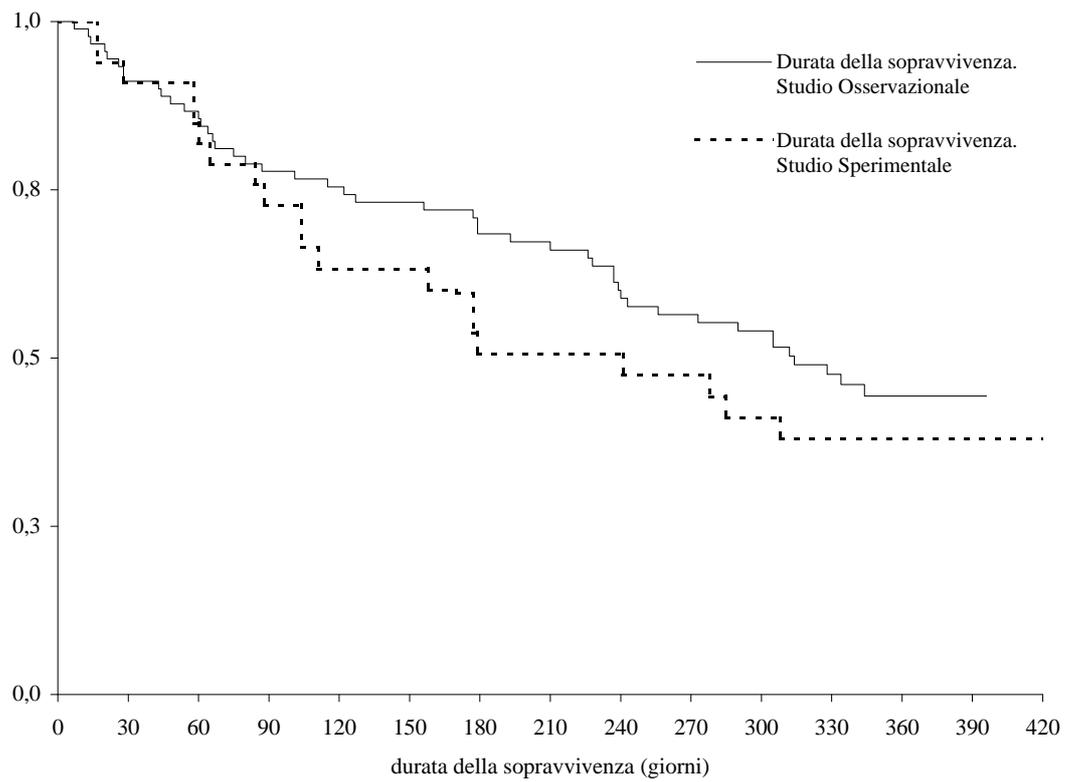


Figura 2. - *Protocollo 3. Proporzione cumulativa di pazienti in vita dall'inizio del trattamento.*



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

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. Il dettaglio dei criteri di inclusione ed esclusione è riportato in Tabella 9. Il protocollo di trattamento MDB è descritto in dettaglio nell'Appendice 2.

Sono state arruolate 58 pazienti fra il 9 aprile e il 26 giugno 1998. Il numero di pazienti reclutate da ciascuna regione è presentato in Tabella 2. Le principali caratteristiche delle pazienti sono presentate in Tabella 10. L'età mediana delle pazienti è di 57 anni (range 36-81 anni) e il tempo mediano intercorso dalla diagnosi è stato di 74 mesi (range 1-317 mesi). Tutte le pazienti tranne una avevano ricevuto almeno un ciclo di chemioterapia e/o di ormonoterapia. Due pazienti che al momento dell'arruolamento presentavano condizioni generali migliori di quelle previste nel protocollo (ECOG = 2) sono state incluse nell'analisi.

In Figura 3 è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dall'inizio del trattamento, stimata con metodi attuariali. Questa proporzione diminuisce rapidamente ed è del 65% a trenta giorni, e del 24% a novanta giorni, con una mediana di 54 giorni.

In Figura 4 è presentata la curva di sopravvivenza attuariale della popolazione in studio. La percentuale cumulativa di decessi è del 23% a trenta giorni dall'inizio del trattamento, e del 47% a novanta giorni, con una mediana di 100 giorni.

Non si osservano differenze di rilievo dal confronto con l'andamento della sopravvivenza del corrispondente studio sperimentale.

In una paziente si è osservata una risposta obiettiva di tipo parziale (rappresentata da una riduzione di una lesione cutanea). La paziente aveva ricevuto la prima diagnosi di malattia nel 1984. La paziente risultava in trattamento ad aprile 1999.

In questo studio, così come nel corrispondente protocollo sperimentale, il trattamento MDB non ha mostrato attività antitumorale di interesse clinico nei confronti del carcinoma mammario avanzato non suscettibile di trattamento chemio o ormonoterapico. Pur con le cautele dovute alla gravità della condizione di partenza delle pazienti inserite nel presente studio, si può ragionevolmente concludere che il trattamento MDB non ha indotto un prolungamento della sopravvivenza attesa.

Tabella 9. - *Criteri di eleggibilità del protocollo 4. Pazienti affette da carcinoma mammario metastatico non suscettibili di trattamento ormonoterapico o chemioterapico (ECOG = 3,4)*

Criteri di inclusione:

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.

Criteri di esclusione:

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

Tabella 10. - *Protocollo 4. Caratteristiche dei pazienti*

N. di pazienti	58	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
Età (anni)	57	(36-81)
Tempo dalla diagnosi (mesi)	74	(1-317)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>
ECOG PS		
2	2	(3,4)
3	40	(69,0)
4	14	(24,2)
non specificato	2	(3,4)

Figura 3. - *Protocollo 4. Proporzione di pazienti in trattamento dall'inizio dell'osservazione.*

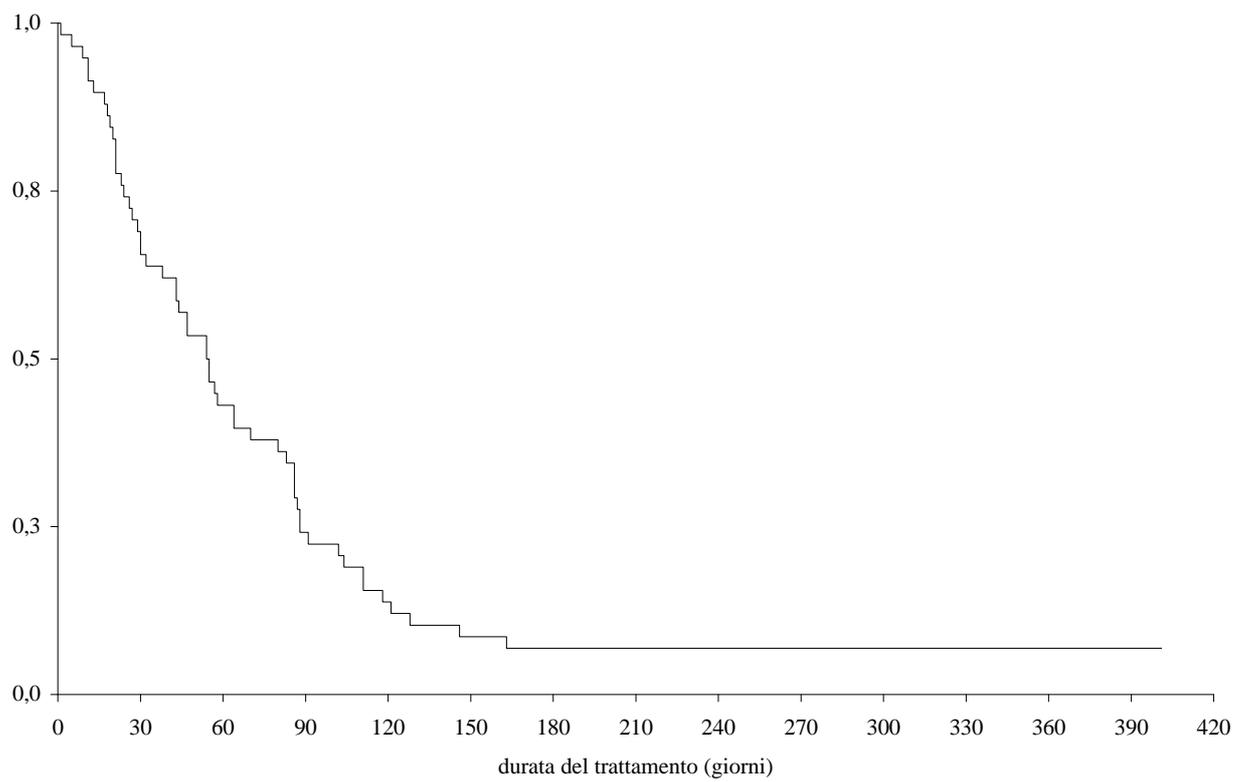
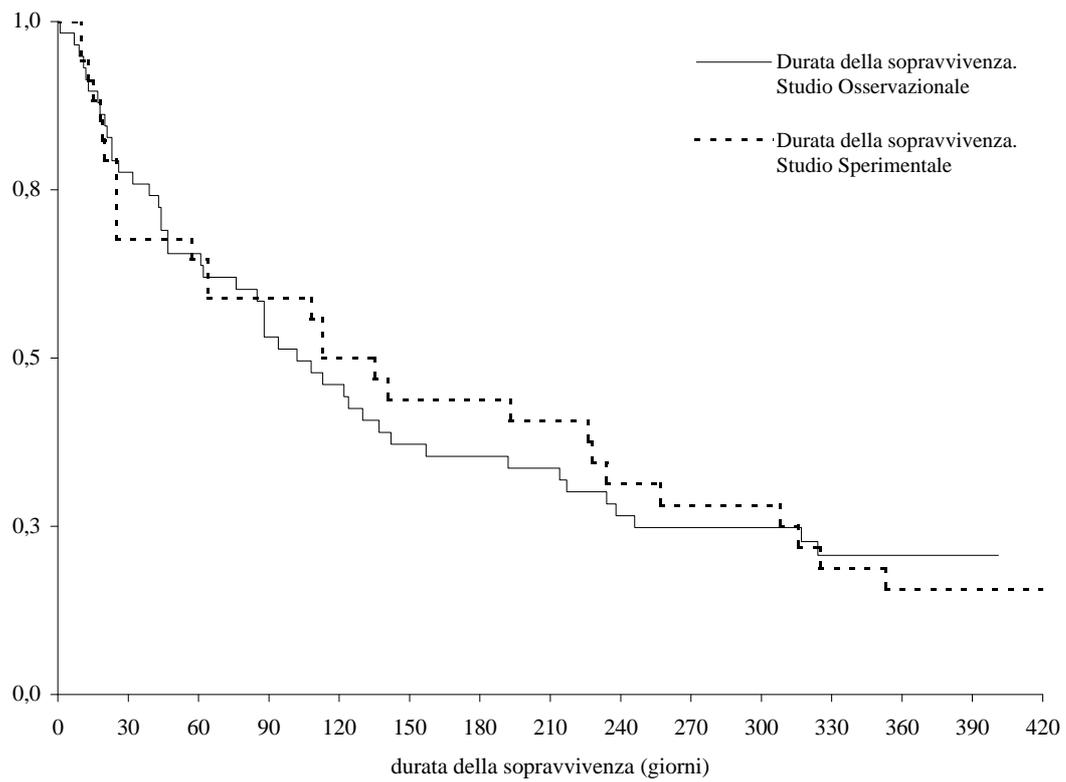


Figura 4. - *Protocollo 4. Proporzione cumulativa di pazienti in vita dall'inizio del trattamento.*



Protocollo 5. - Pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico

Per essere inclusi nello studio i pazienti dovevano presentare le seguenti caratteristiche principali: diagnosi istologica o citologica di carcinoma polmonare metastatico non a piccole cellule (CPNPC) in progressione di malattia; presenza di malattia misurabile; Performance Status (PS) ECOG = 0-2 (Appendice 1a). Il dettaglio dei criteri di inclusione e di esclusione è riportato in Tabella 11. Il protocollo di trattamento MDB è descritto in dettaglio nell'Appendice 2.

Nello studio sono stati arruolati 109 pazienti dal 10 aprile al 30 giugno 1998. Quattro pazienti sono stati esclusi dall'analisi in quanto presentavano un PS ECOG = 3 al momento dell'arruolamento. Il numero di pazienti in ciascuna regione è presentato in Tabella 2. Le principali caratteristiche della popolazione in studio sono illustrate in Tabella 12. L'età mediana dei pazienti è di 66 anni (range 40-85 anni), il rapporto maschi/femmine è di 3,4 e il tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'inizio del trattamento è stato di 14 mesi (range 1-88 mesi). L'87% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trattamento chemioterapico.

In Figura 5 è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dall'inizio del trattamento (metodo di Kaplan-Meier). Questa proporzione è del 77% a trenta giorni di follow-up e del 39% a novanta giorni, con una mediana di trattamento di 70 giorni.

In Figura 6 è presentata la curva di sopravvivenza (metodo di Kaplan-Meier) della popolazione in studio. La percentuale cumulativa di decessi è del 39% a tre mesi dall'inizio del trattamento, e del 59% a sei mesi, con un tempo mediano di sopravvivenza di 121 giorni.

Non si osservano differenze di rilievo dal confronto con l'andamento della sopravvivenza del corrispondente studio sperimentale.

In nessun paziente è stata segnalata una risposta obiettiva completa o parziale.

Complessivamente, lo studio non fornisce alcuna evidenza di un'attività antitumorale del trattamento MDB nei confronti del carcinoma polmonare non a piccole cellule in pazienti che avevano già ricevuto un precedente ciclo di chemioterapia e si confermano i risultati negativi osservati nel corrispondente protocollo sperimentale.

Tabella 11. - *Criteri di eleggibilità del protocollo 5. Pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (CPNPC) metastatico*

Criteri di inclusione:

1. Diagnosi istologica o citologica di CPNPC di tipo epidermoide o di altro istotipo (adenocarcinoma, grandi cellule, misto).
2. Stadio IV di malattia.
3. Malattia in progressione dopo almeno un trattamento chemioterapico la cui ultima somministrazione risalgia ad almeno 4 settimane prima dell'inclusione nello studio.
4. Prova radiologica di progressione della malattia dopo il trattamento chemioterapico.
5. Età ≥ 18 anni.
6. Performance Status ECOG 0,1,2.
7. Consenso informato scritto.

Criteri di esclusione:

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

Tabella 12. - *Protocollo 5. Caratteristiche dei pazienti*

N. di pazienti	105	
Sesso		
maschi	81 (77,1)	
femmine	24 (22,9)	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
Età (anni)	66	(40-85)
Tempo dalla diagnosi (mesi)	14	(1-88)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>
ECOG PS		
0	8	(7,6)
1	29	(27,6)
2	63	(60,0)
non specificato	5	(4,8)

Figura 5. - *Protocollo 5. Proporzione di pazienti in trattamento dall'inizio dell'osservazione.*

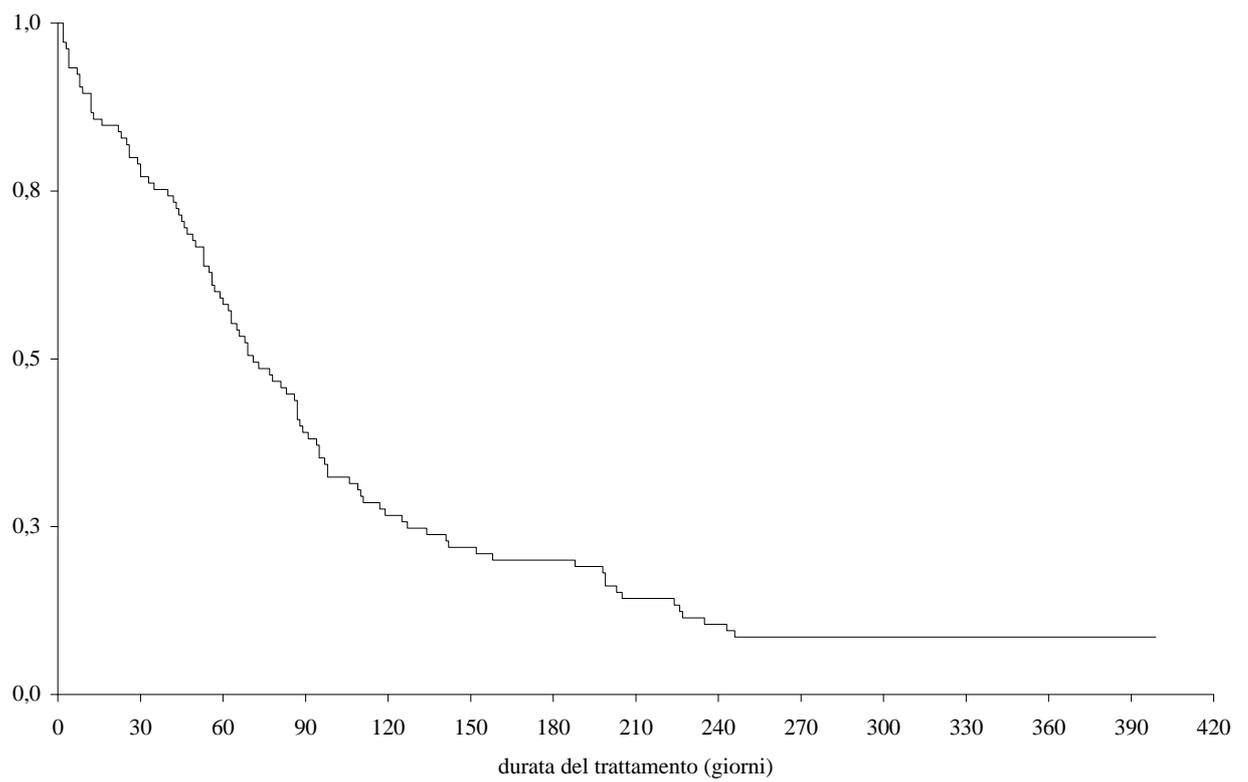
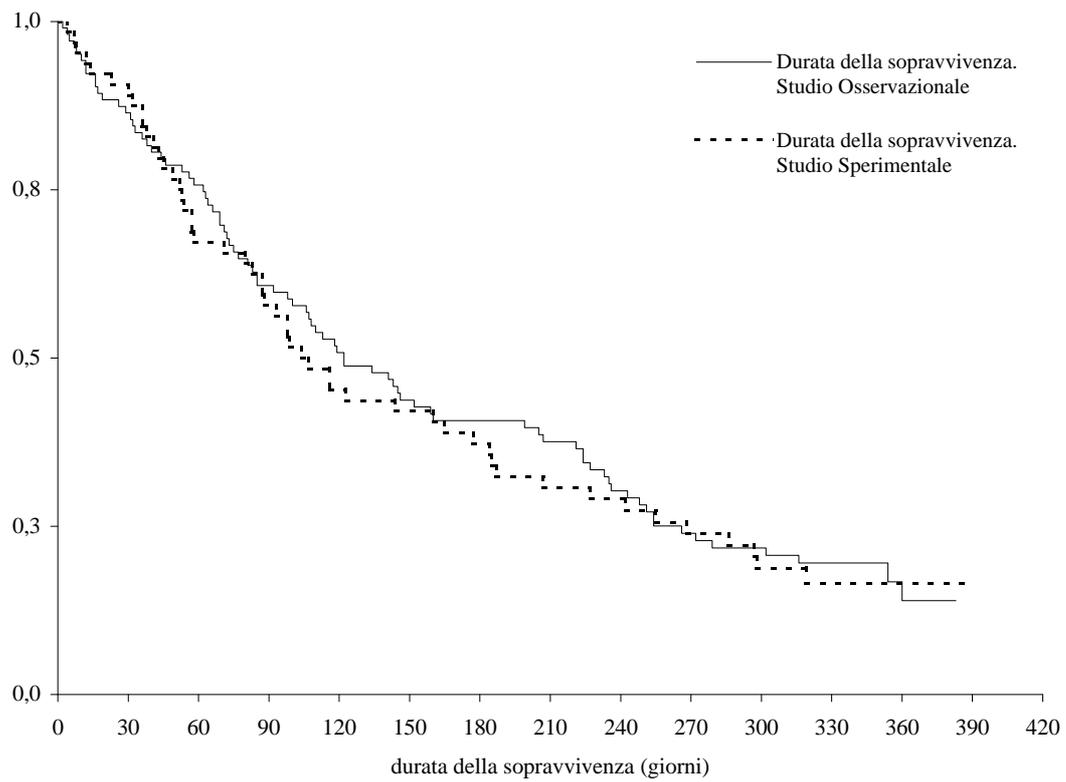


Figura 6. - *Protocollo 5. Proporzione cumulativa di pazienti in vita dall'inizio del trattamento.*



Protocollo 6. -Pazienti con carcinoma coloretale in fase avanzata

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 = 0-2 (Appendice 1a), ed essere già stati sottoposti ad almeno un precedente trattamento chemioterapico per la fase avanzata. Il dettaglio dei criteri di inclusione e di esclusione è riportato in Tabella 13. Il protocollo di trattamento MDB è descritto in dettaglio nell'Appendice 2.

Sono stati arruolati 71 pazienti fra il 10 aprile il 27 giugno 1998. Due pazienti sono stati esclusi dall'analisi in quanto presentavano un PS ECOG = 3 al momento dell'arruolamento; un paziente è stato escluso in quanto non ha mai iniziato il trattamento MDB. Il numero di pazienti in ciascuna regione è presentato in Tabella 2. Le principali caratteristiche della popolazione in studio sono presentate nella Tabella 14. L'età mediana dei pazienti è di 65 anni (range 38-78 anni), il rapporto maschi/femmine è di 1,7, e il tempo mediano intercorso dalla diagnosi è stato di 34 mesi (range 6-205 mesi). I pazienti sono quasi uniformemente distribuiti rispetto ai valori di ECOG (0, 1, 2).

In Figura 7 è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dalla registrazione (metodo di Kaplan-Meier). Questa proporzione è del 72% a trenta giorni di follow-up, e scende al 25% a novanta giorni, con una mediana di trattamento di 58 giorni.

In Figura 8 è presentata la curva di sopravvivenza attuariale (metodo di Kaplan-Meier) della popolazione in studio. La percentuale cumulativa di decessi è del 27% a tre mesi dall'inizio del trattamento, e del 60% a sei mesi, con una mediana di sopravvivenza di 137 giorni. Tale valore è di 72 giorni inferiore a quanto osservato nel corrispondente studio sperimentale.

In nessun paziente è stata segnalata una risposta obiettiva, completa o parziale.

In questo studio il trattamento MDB non ha mostrato attività antitumorale nei confronti del carcinoma coloretale in fase avanzata, e si confermano i risultati negativi osservati nel corrispondente protocollo sperimentale.

Tabella 13. - Criteri di eleggibilità del protocollo 6. Pazienti con carcinoma coloretale in fase avanzata

Criteri di inclusione:

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 $\geq 3500/\text{mmc}$ (granulociti neutrofili $\geq 1500/\text{mmc}$), emoglobina ≥ 10 g/dl, piastrine $\geq 100.000/\text{mmc}$.
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 < 5 volte in presenza di malattia a livello epatico).
8. Consenso informato scritto.

Criteri di esclusione:

1. Diagnosi nei precedenti 5 anni di altra neoplasia maligna con esclusione del carcinoma *in situ* della cervice adeguatamente trattato, o del carcinoma baso o spinocellulare della cute.
 2. Presenza di infezioni in fase attiva o non controllata. Riconosciuta infezione HIV.
 3. Presenza di lesioni evidenziate solo scintigraficamente, metastasi osteoaddensanti, versamenti sierosi ed epatomegalia quale unica espressione di malattia.
 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 14. - *Protocollo 6. Caratteristiche dei pazienti*

N. di pazienti	68	
Sesso		
maschi	43 (63,2)	
femmine	25 (36,8)	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
Età (anni)	65	(38-78)
Tempo dalla diagnosi (mesi)	34	(6-205)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>
ECOG PS		
0	16	(23,5)
1	22	(32,4)
2	24	(35,3)
non specificato	6	(8,8)

Figura 7. - *Protocollo 6. Proporzione di pazienti in trattamento dall'inizio dell'osservazione.*

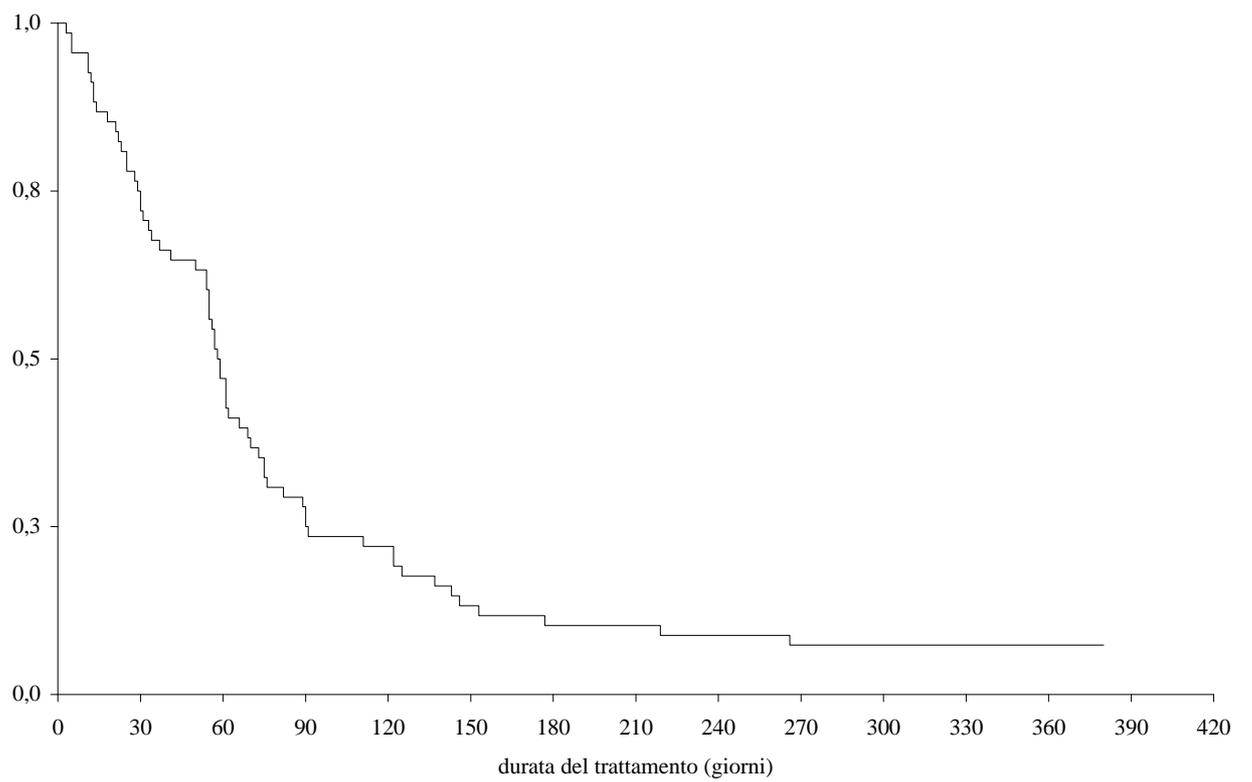
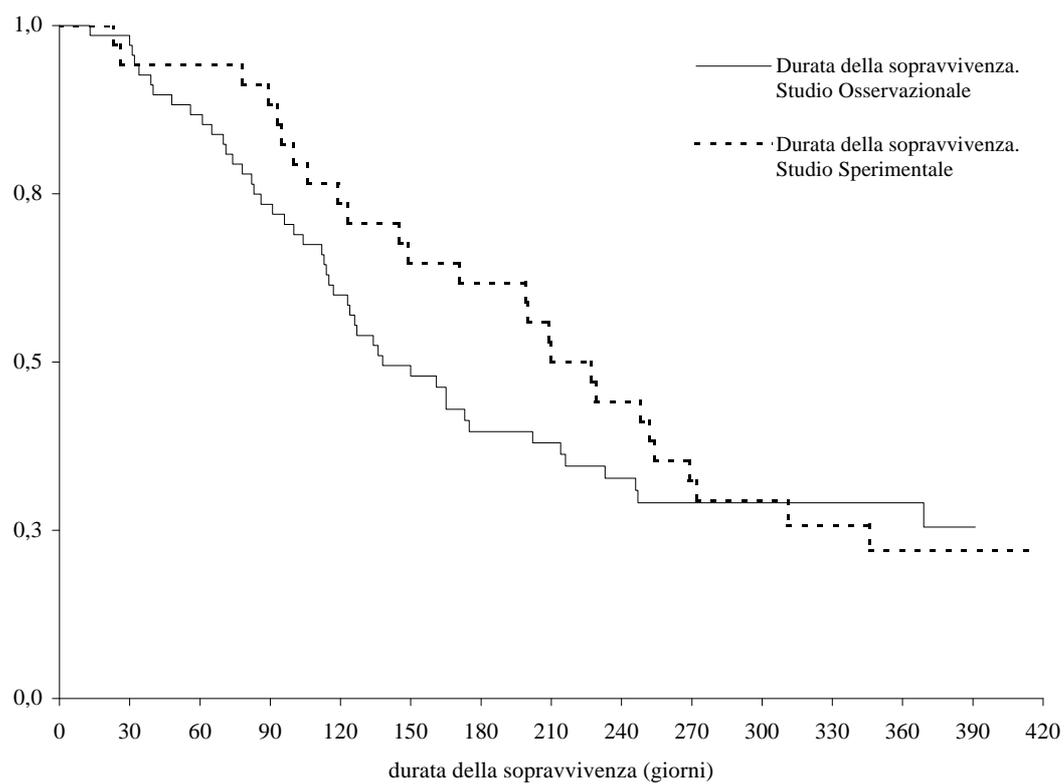


Figura 8. - *Protocollo 6. Proporzione cumulativa di pazienti in vita dall'inizio del trattamento.*



Protocollo 7. -Pazienti affetti da carcinoma del pancreas esocrino

Per essere inclusi nello studio i pazienti dovevano presentare le seguenti caratteristiche principali: diagnosi istologica o citologica di carcinoma del pancreas esocrino; presenza di malattia misurabile; PS ECOG = 0-2 (Appendice 1a); non essere già stati sottoposti a un precedente trattamento chemioterapico. Il dettaglio dei criteri di inclusione e di esclusione è riportato in Tabella 15. Il protocollo di trattamento MDB è descritto in dettaglio nell'Appendice 2.

Nello studio sono stati arruolati 14 pazienti dal 9 aprile al 27 giugno 1998. Il numero di pazienti reclutati in ciascuna regione è presentato in Tabella 2. Le principali caratteristiche dei pazienti sono illustrate in Tabella 16. L'età mediana dei pazienti è di 60 anni (range 50-79 anni), il rapporto maschi/femmine è di 0,6 e il tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'inizio del trattamento è stato di 3 mesi (range 1-9 mesi). Rispetto ai valori di PS ECOG la maggior parte dei pazienti (54%) presentava un valore di 0 o 1.

In Figura 9 è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dall'inizio del trattamento (metodo di Kaplan-Meier). Il tempo mediano di permanenza in trattamento è stato di 77 giorni.

In Figura 10 è presentata la curva di sopravvivenza (metodo di Kaplan-Meier) della popolazione in studio. La durata mediana di sopravvivenza è stata di 168 giorni. Nonostante la scarsa numerosità della popolazione in studio, non si osservano differenze di rilievo dal confronto con l'andamento della sopravvivenza del corrispondente protocollo sperimentale.

In nessun paziente è stata segnalata una risposta obiettiva completa o parziale.

Per un'interpretazione dei risultati è necessario considerare che il carcinoma del pancreas esocrino in fase avanzata presenta un andamento della malattia spesso rapido e ingravescente. I risultati osservati in questo studio possono essere considerati sovrapponibili all'evoluzione attesa in base alla storia naturale della malattia in assenza di interventi, e ai risultati negativi messi in evidenza nel corrispondente studio sperimentale.

Tabella 15. - Criteri di eleggibilità del protocollo 7. Pazienti con carcinoma del pancreas esocrino

Criteri di inclusione:

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

Criteri di esclusione:

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

Tabella 16. - Protocollo 7. Caratteristiche dei pazienti

N. di pazienti	14	
Sesso		
maschi	5 (35,7)	
femmine	9 (64,3)	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
Età (anni)	60	(50-79)
Tempo dalla diagnosi (mesi)	3	(1-9)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>
ECOG PS		
0	3	(21,4)
1	4	(28,6)
2	6	(42,9)
non specificato	1	(7,1)

Figura 9. - *Protocollo 7. Proporzioe di pazienti in trattamento dall'inizio dell'osservazione.*

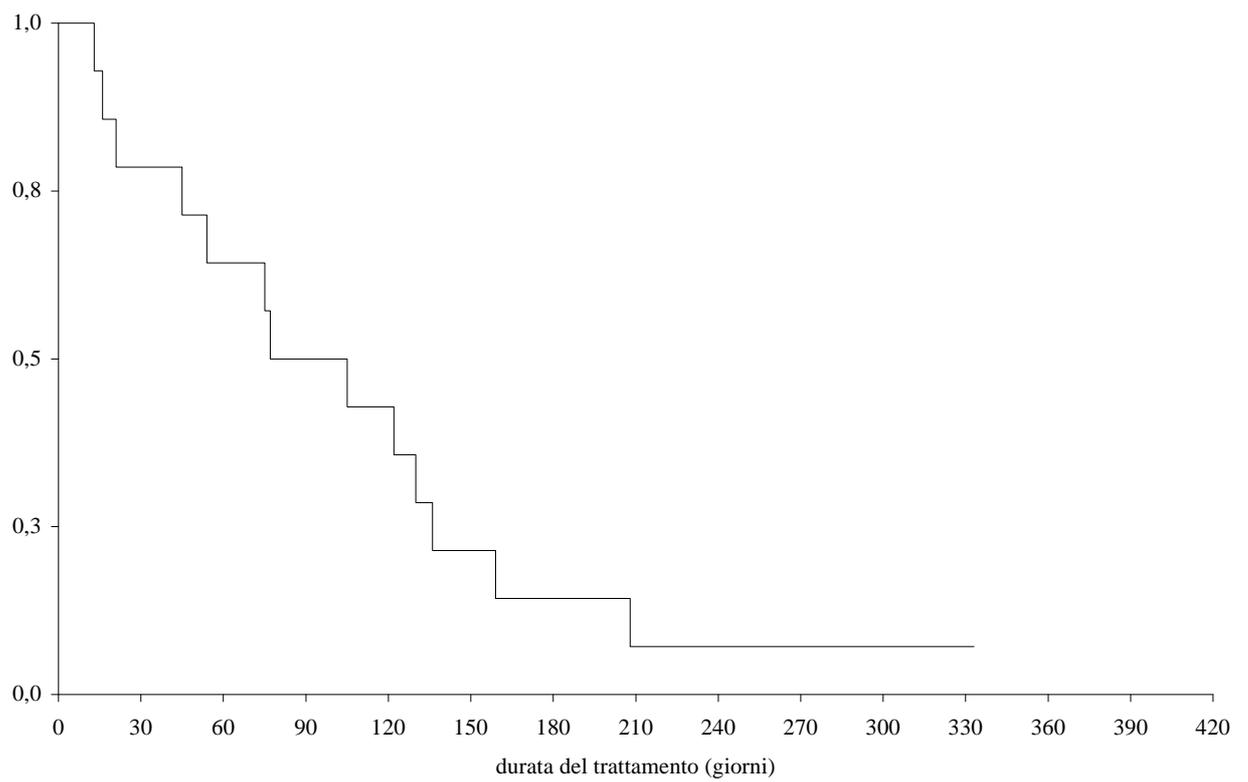
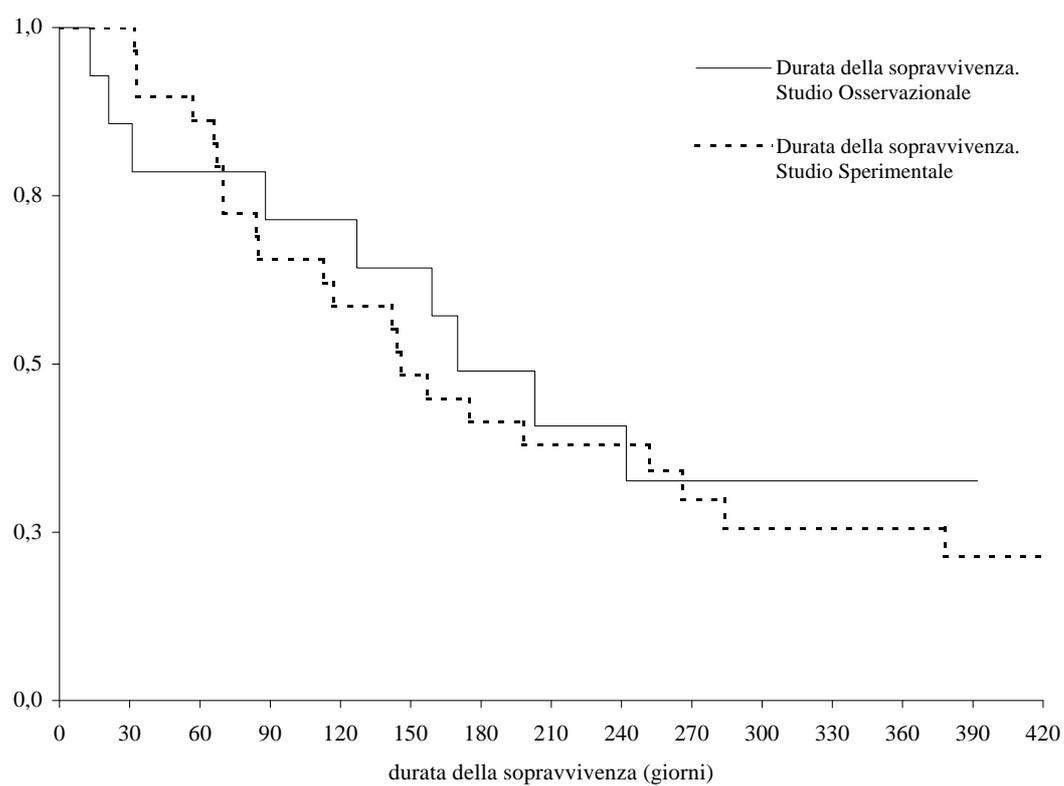


Figura 10. - *Protocollo 7. Proporzioe cumulativa di pazienti in vita dall'inizio del trattamento.*



Protocollo 8. - Pazienti affetti da carcinoma squamoso del distretto cervico-facciale e dell'esofago metastatico o recidivo dopo una prima linea chemioterapica

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 = 0-2 (Appendice 1a), ed essere già stati sottoposti ad almeno un precedente trattamento chemioterapico. Il dettaglio dei criteri di inclusione e di esclusione è riportato in Tabella 17. Il protocollo di trattamento MDB è descritto in dettaglio nell'Appendice 2.

Sono stati arruolati 33 pazienti dal 19 aprile al 17 giugno 1998. Il numero di pazienti reclutati in ciascuna regione è presentato in Tabella 2. Le principali caratteristiche dei pazienti sono presentate in Tabella 18. L'età mediana dei pazienti è di 62 anni (range 29-79 anni), il rapporto maschi/femmine è di 5,6 e il tempo mediano intercorso dalla diagnosi è stato di 23 mesi (range 6-193 mesi).

In Figura 11 è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dall'inizio del trattamento (metodo di Kaplan-Meier). Questa proporzione è dell'82% a trenta giorni e del 36% a novanta giorni, con una mediana del trattamento di 59 giorni.

In Figura 12 è presentata la curva di sopravvivenza attuariale della popolazione in studio (metodo di Kaplan-Meier). La percentuale cumulativa di decessi è del 47% a tre mesi e del 63% a sei mesi, con una mediana di sopravvivenza di 93 giorni.

Non si osservano differenze di rilievo dal confronto con l'andamento della sopravvivenza del corrispondente studio sperimentale.

In nessun paziente è stata segnalata una risposta obiettiva, completa o parziale.

Complessivamente, lo studio non fornisce alcuna evidenza di un'attività antitumorale del trattamento MDB nei confronti dei pazienti affetti da carcinoma epidermoidale del distretto cervico-facciale e dell'esofago, metastatico o recidivo, e si confermano i risultati negativi osservati nel corrispondente protocollo sperimentale.

Tabella 17. - Criteri di eleggibilità del protocollo 8. Pazienti affetti da carcinoma squamoso del distretto cervico-facciale e dell'esofago metastatico

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 $\geq 1500/\text{mmc}$, emoglobina $\geq 10 \text{ g/dl}$, piastrine $\geq 100.000/\text{mmc}$),
epatica (bilirubina $\leq 1,25 \times$ il limite massimo del valore normale; transaminasi $\leq 2 \times$ il limite massimo dei valori normali in assenza di malattia a livello epatico; oppure < 3 volte in presenza di malattia),
renale (creatinina $< 1,5 \text{ mg/dl}$)
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 18. - Protocollo 8. Caratteristiche dei pazienti

N. di pazienti	33	
Sesso		
maschi	28 (84,8)	
femmine	5 (15,2)	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
Età (anni)	62	(29-79)
Tempo dalla diagnosi (mesi)	23	(6-193)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>
ECOG PS		
0	4	(12,1)
1	9	(27,3)
2	19	(57,6)
non specificato	1	(3,0)

Figura 11. - *Protocollo 8. Proporzione di pazienti in trattamento dall'inizio dell'osservazione.*

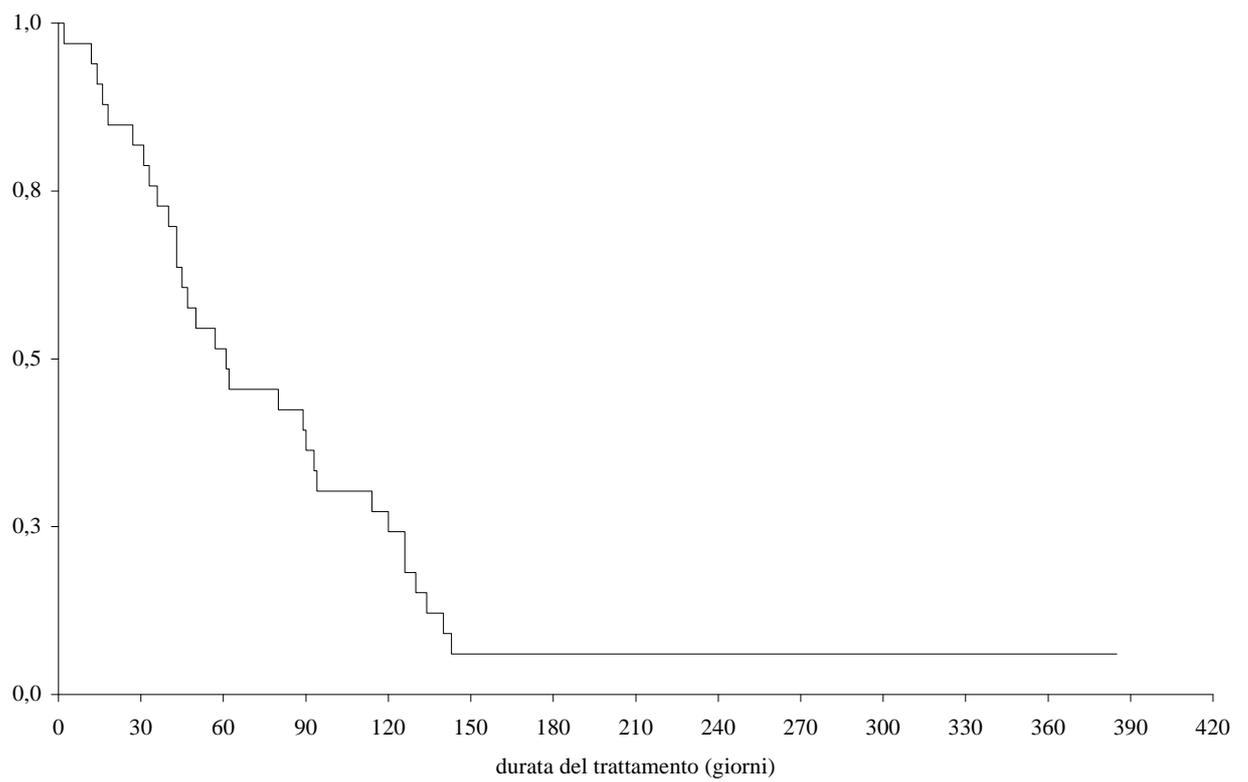
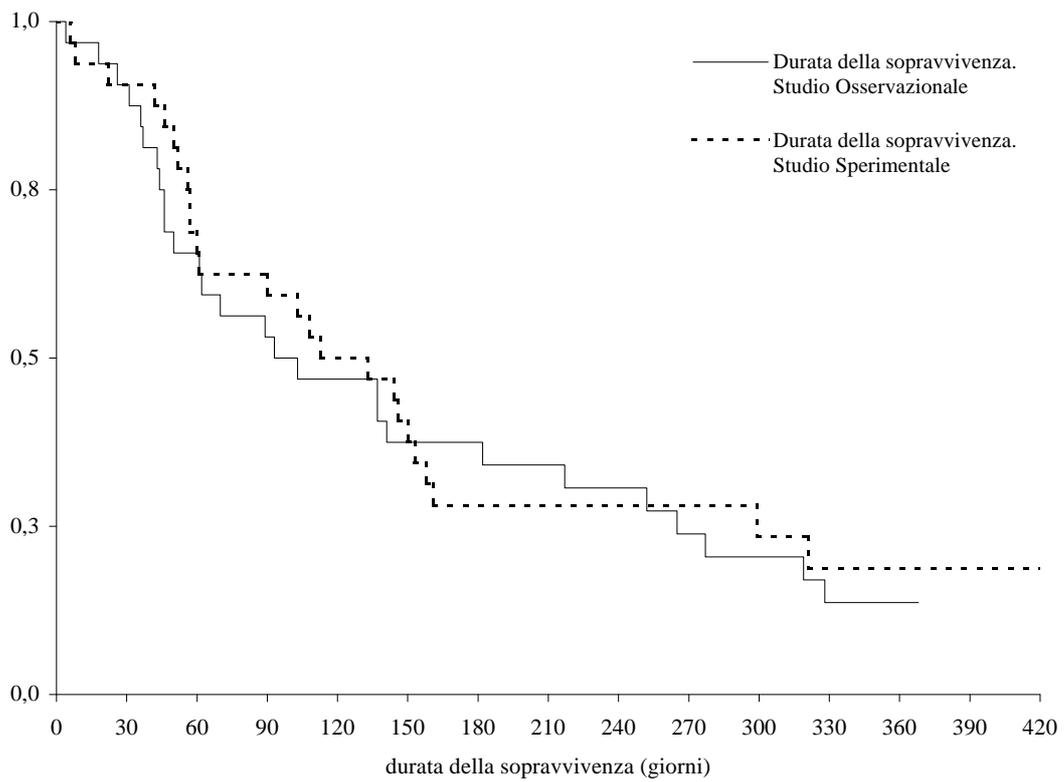


Figura 12. - Protocollo 8. Proporzione cumulativa di pazienti in vita dall'inizio del trattamento.



Protocollo 9. - Pazienti affetti da recidiva di glioblastoma dopo chirurgia e radioterapia esterna

Per essere inclusi nello studio i pazienti dovevano presentare le seguenti caratteristiche principali: diagnosi istologica di glioblastoma; recidiva del tumore dopo chirurgia e radioterapia esterna; presenza di malattia misurabile; Performance Status ECOG = 0-2 (Appendice 1a); aspettativa di vita superiore a tre mesi. Il dettaglio dei criteri di inclusione e di esclusione è riportato in Tabella 19. Il protocollo di trattamento MDB è descritto in dettaglio nell'Appendice 2.

Nello studio sono stati arruolati 15 pazienti fra il 14 aprile e il 26 maggio 1998. Un paziente è stato successivamente escluso in quanto presentava un PS ECOG = 3 al momento dell'arruolamento. Il numero di pazienti in ciascuna regione è presentato in Tabella 2. Le principali caratteristiche dei pazienti inclusi nell'analisi sono illustrate in Tabella 20. L'età mediana dei pazienti è di 59 anni (range 37-68 anni), il rapporto maschi/femmine è di 1 e il tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'inizio del trattamento è stato di 9 mesi (range 6-20 mesi). Rispetto al Performance Status ECOG il 29% dei pazienti presentava un valore di uno e il 57% di due.

In Figura 13 è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dall'inizio del trattamento (metodo di Kaplan-Meier). La durata mediana di trattamento è stata di 65 giorni.

In Figura 14 è presentata la curva di sopravvivenza (metodo di Kaplan-Meier) della popolazione in studio. La mediana di sopravvivenza è stata di 128 giorni. Nonostante la scarsa numerosità della popolazione in studio, non si osservano differenze di rilievo dal confronto con l'andamento della sopravvivenza del corrispondente protocollo sperimentale.

In nessun paziente è stata segnalata una risposta obiettiva completa o parziale.

Complessivamente, lo studio non fornisce evidenza di un'attività antitumorale del trattamento MDB nei confronti dei glioblastomi recidivanti dopo chirurgia e radioterapia esterna, e si confermano i risultati negativi osservati nel corrispondente protocollo sperimentale.

Tabella 19. - Criteri di eleggibilità del protocollo 9. Pazienti con recidive di glioblastoma dopo chirurgia e radioterapia esterna

Criteri di inclusione:

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

Criteri di esclusione:

1. Presenza di altre neoplasie maligne con esclusione del carcinoma *in situ* della cervice adeguatamente trattato, o del carcinoma baso o spinocellulare della cute.
 2. Malattie sistemiche importanti di grado serio incompatibili con lo studio (a discrezione dello sperimentatore).
 3. Trattamenti precedenti o contemporanea somministrazione di altri farmaci antineoplastici (che non siano inclusi nella terapia da sperimentare).
 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 20. - Protocollo 9. Caratteristiche dei pazienti

N. di pazienti	14	
Sesso		
maschi	7 (50,0)	
femmine	7 (50,0)	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
Età (anni)	59	(37-68)
Tempo dalla diagnosi (mesi)	9	(6-20)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>
ECOG PS		
0	2	(14,3)
1	4	(28,6)
2	8	(57,1)

Figura 13. - *Protocollo 9. Proporzioe di pazienti in trattamento dall'inizio dell'osservazione.*

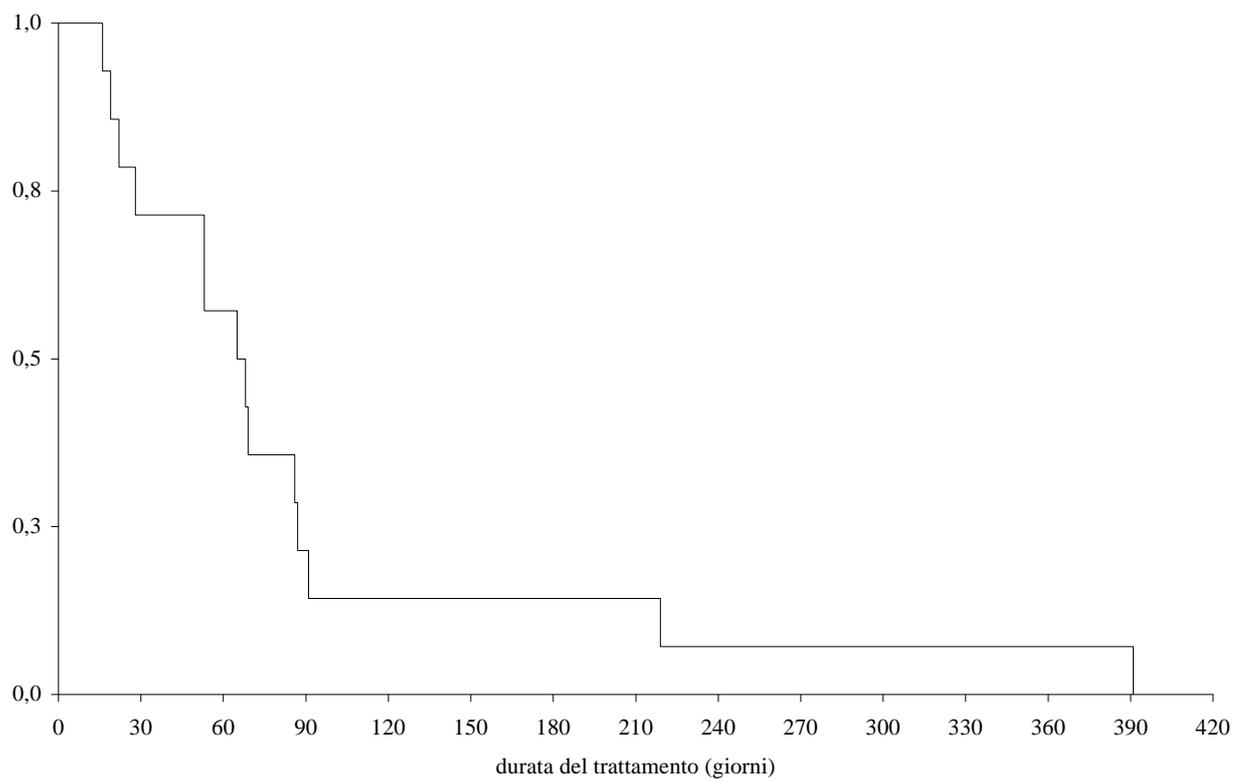
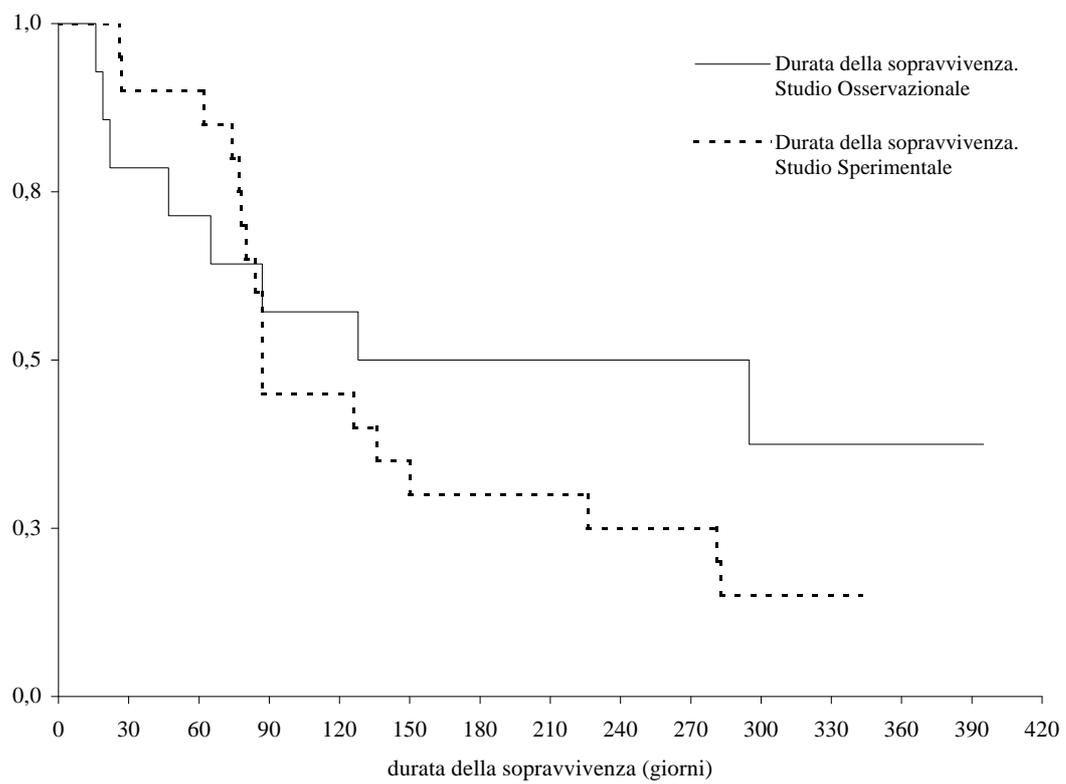


Figura 14. - Protocollo 9. Proporzioe cumulativa di pazienti in vita dall'inizio del trattamento.



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

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 ≤ 50 (Appendice 1b); un'aspettativa di vita non superiore a tre mesi; presenza di malattia misurabile e/o valutabile; e 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. Il dettaglio dei criteri di inclusione ed esclusione è riportato in Tabella 21. Il protocollo di trattamento MDB è descritto in dettaglio in Appendice 2.

Sono stati arruolati 383 pazienti dal 1 aprile al 30 giugno 1998. Quattordici pazienti sono stati esclusi in quanto il tumore di origine era diverso da quelli ammessi nel protocollo (7 tumori della mammella, 2 glioblastomi, un tumore della prostata, uno della parotide, uno dell'ano, e due tumori non specificati). Il numero di pazienti in ciascuna regione è presentato in Tabella 2. Le principali caratteristiche dei pazienti inclusi nell'analisi sono presentate in Tabella 22.

L'età mediana dei pazienti è di 67 anni (range 22-91 anni), il rapporto maschi/femmine è di 1,3 e il tempo mediano intercorso dalla diagnosi è stato di 18 mesi (range 1-241 mesi). Le sedi più frequenti del tumore primitivo erano costituite dal polmone (101), dal colon-retto (78), dall'ovaio (43), dallo stomaco (39), dall'utero (23), dal pancreas (22), e dal fegato (21). Il 76% dei pazienti avevano in passato ricevuto almeno un trattamento chemioterapico o radioterapico. Il 53% dei pazienti aveva un performance status pari a 50 (scala di Karnofsky).

In Figura 15 è presentata la proporzione di pazienti ancora in trattamento in base al tempo trascorso dall'inizio del trattamento, stimata con metodi attuariali. Questa proporzione è del 68% a trenta giorni dall'inizio del trattamento e del 22% a novanta giorni, con una mediana di trattamento di 53 giorni.

In Figura 16 è presentata la curva di sopravvivenza attuariale della popolazione in studio. La percentuale cumulativa di decessi è del 22% a trenta giorni dall'inizio del trattamento e del 59% a novanta giorni, con una durata mediana di sopravvivenza di 74 giorni.

Non si osservano differenze di rilievo dal confronto con l'andamento della sopravvivenza del corrispondente studio sperimentale.

In una paziente, con diagnosi di carcinoma epidermoide scarsamente differenziato della porzio uterina (diagnosi effettuata nel gennaio 1998), e che aveva iniziato il trattamento nell'aprile 1998, si è osservata una risposta parziale (a carico dei linfonodi iliaci); a settembre 1998 la paziente è andata incontro a progressione di malattia e ha sospeso il trattamento MDB.

Il tempo mediano di sopravvivenza 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. La stima della sopravvivenza, ad un anno dall'inclusione nello studio, è del 6,8% ed è sovrapponibile con quanto osservato a livello internazionale dove si stima una sopravvivenza ad un anno compresa tra il 5% e il 10% in pazienti sottoposti unicamente a cure palliative. 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. I risultati dello studio osservazionale confermano i risultati negativi osservati nel corrispondente protocollo sperimentale.

Tabella 21. - *Criteri di eleggibilità del protocollo 10. Pazienti affetti da neoplasia solida in fase critica molto avanzata*

Criteri di inclusione:

1. Performance Status secondo Karnofsky ≤ 50 (Appendice 1b)
2. Aspettativa di vita non superiore a 3 mesi.
3. Diagnosi istologica di malattia neoplastica.
4. Neoplasia primitiva a carico di: polmone non microcitoma, esofago, stomaco, pancreas, colecisti, fegato, colon-retto, vescica, collo e corpo dell'utero, ovaio.
5. 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.
6. Pregressa 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.
7. Consenso informato scritto.

Criteri di esclusione:

1. Nessun trattamento precedente con il Multitratamento Di Bella.
 2. Nessun trattamento concomitante con farmaci antitumorali.
-

Tabella 22. - Protocollo 10. Caratteristiche dei pazienti

N. di pazienti	369	
Sesso		
maschi	208 (56,4)	
femmine	161 (43,6)	
	<i>mediana</i>	<i>(range)</i>
Età (anni)	67	(22-91)
Tempo dalla diagnosi (mesi)	18	(1-241)
	<i>n</i>	<i>(%)</i>
Tumore primitivo		
polmone non microcitoma	101	(27,4)
colon-retto	78	(21,1)
ovaio	43	(11,6)
stomaco	39	(10,6)
utero	23	(6,2)
pancreas	22	(6,0)
fegato	21	(5,7)
vescica	16	(4,3)
colecisti	15	(4,1)
vie biliari	7	(1,9)
esofago	4	(1,1)
Karnofsky PS		
>50	5	(1,4)
50	186	(50,4)
40	114	(30,9)
30	35	(9,5)
≤20	20	(5,4)
non specificato	9	(2,4)

Figura 15. - *Protocollo 10. Proporzione di pazienti in trattamento dall'inizio dell'osservazione.*

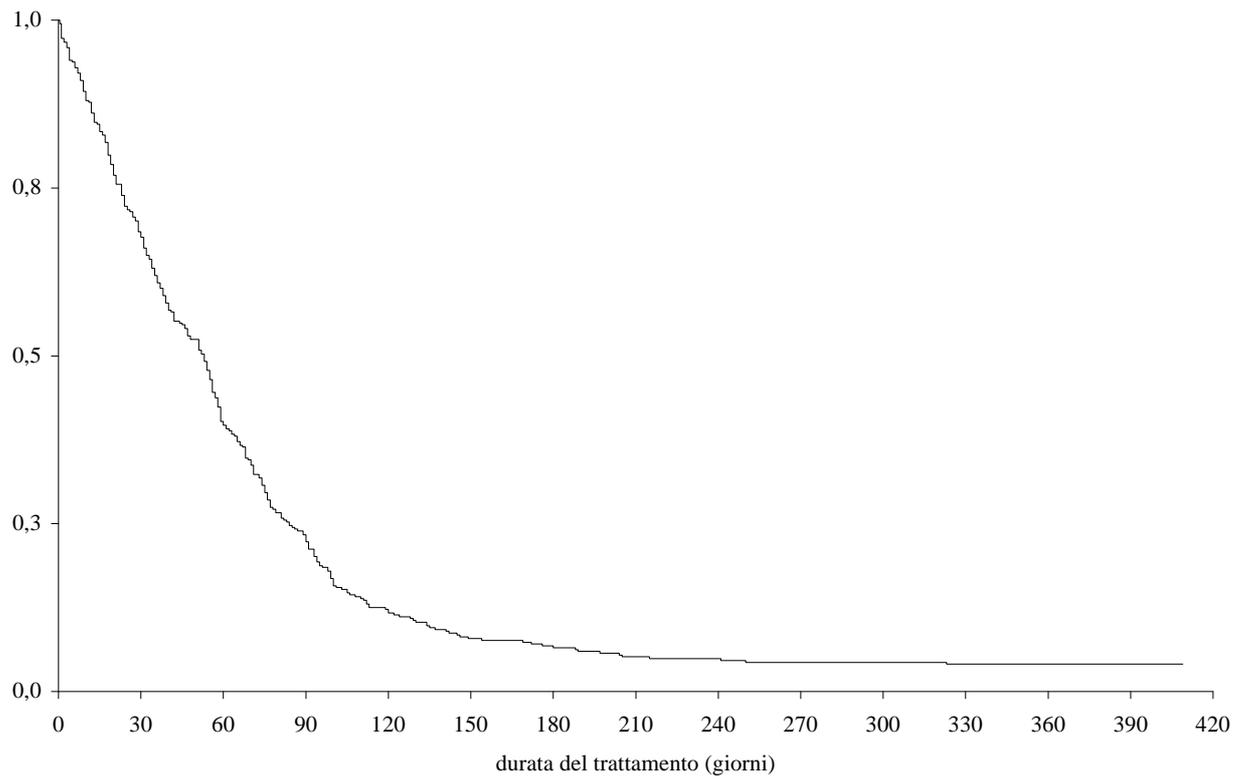
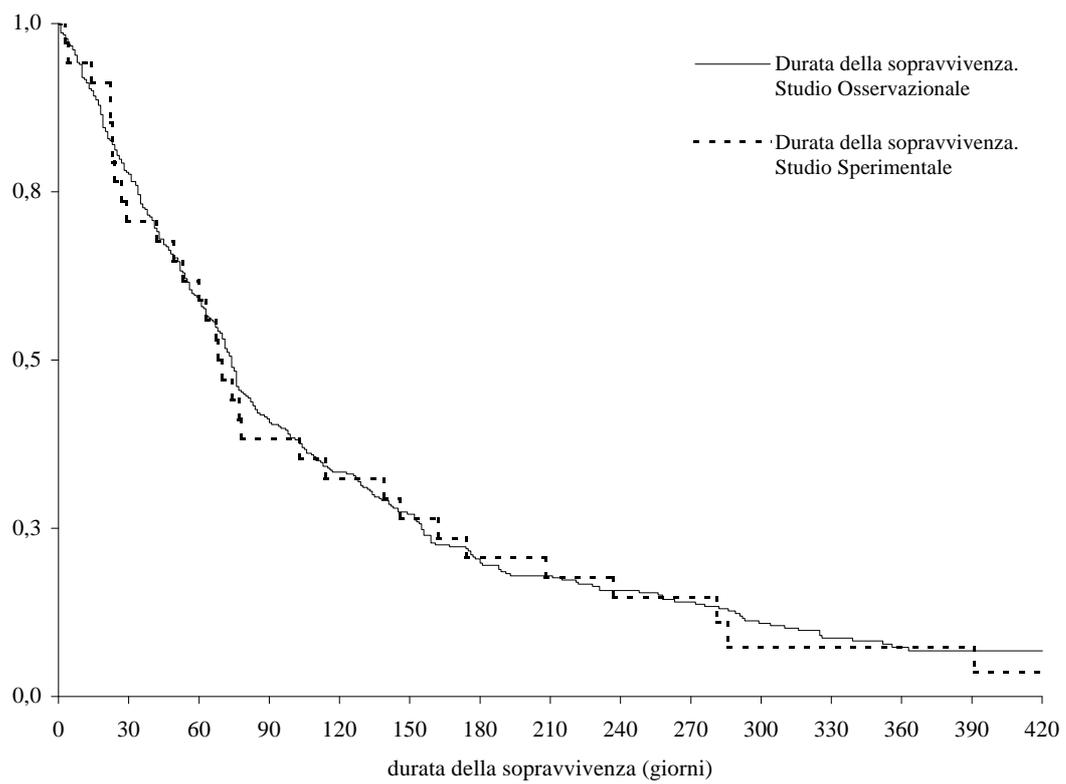


Figura 16. - *Protocollo 10. Proporzione cumulativa di pazienti in vita dall'inizio del trattamento.*



Analisi degli eventi avversi osservati negli studi

La valutazione della tossicità è stata effettuata con gli stessi criteri e le stesse modalità già seguite nello studio sperimentale così come riportato nell'introduzione del presente rapporto.

Complessivamente sono stati segnalati, attraverso le apposite schede, 816 eventi avversi gravi e circa 1500 eventi sono stati riportati nelle schede individuali di rilevazione dei dati. Tutti gli eventi sono stati rivalutati, secondo criteri predefiniti, e a ciascuno è stato attribuito un grado di correlazione (certo, probabile, possibile, improbabile) con il trattamento sperimentale. Lo stesso evento avverso verificatosi più volte nello stesso paziente è stato considerato una sola volta in base al grado maggiore osservato.

In totale, 385 eventi sono stati considerati correlabili al trattamento sperimentale (grado di correlazione certo o probabile). Dei 769 pazienti analizzati, 237 (31%) hanno avuto almeno un evento avverso; tra questi, 29 pazienti (12%) hanno avuto eventi gravi. Nella Tabella 23 è riportata in dettaglio la tipologia degli eventi osservati nei vari protocolli.

Il profilo di tossicità del trattamento è risultato simile a quello già messo in evidenza nei corrispondenti studi sperimentali. Gli eventi più frequenti, in tutti i protocolli in studio, sono stati i disturbi gastrointestinali (nausea-vomito, diarrea, dolori addominali); la sonnolenza, che in molti casi riguardava oltre il 50% del periodo di veglia, ha rappresentato il 15% degli eventi avversi totali. Negli studi che prevedevano l'uso della ciclofosfamide, in particolare nei pazienti affetti da malattie linfoproliferative, è stata osservata tossicità ematologica (anemia, leucopenia, piastrinopenia).

Tutti gli eventi osservati erano attesi sulla base delle proprietà farmacologiche dei diversi farmaci utilizzati.

Tabella 23 - Eventi avversi rilevati per i quali è stato stabilito un grado di correlazione probabile o certo con il trattamento MDB
In parentesi sono riportati gli eventi gravi (OMS ³³).

Eventi	Prot. 1A	Prot. 1B	Prot. 3	Prot. 4	Prot. 5	Prot. 6	Prot. 7	Prot. 8	Prot. 9	Prot. 10
Gastrointestinali	3 (1)	4	50 (6)	17 (2)	28 (6)	38 (7)	13 (3)	11 (1)	4	88 (9)
Sonnolenza e SNC	2	1	9 (1)	9	6	5 (2)	2	1	2	22 (4)
Ematologici	6 (3)	3	1		3					2
Astenia			2	2	1	4 (1)	1			8 (2)
Muco-cutanei	1		2		1	1 (1)		1 (1)		4
Ipotensione			1	1	1			1		
Iperglicemia	1				1	1				1
Funzionalità epatica		1							1 (1)	
Alterazioni del ritmo cardiaco							1			3 (1)
Febbre	1									1
Aumento del dolore			1							2
Renali					2					1
Altro				1°	1*			1^ (1)		2§ (1)
TOTALE	14 (4)	9	66 (7)	30 (2)	44 (6)	49 (11)	17 (3)	15 (3)	7 (1)	134 (17)
N. di pazienti valutati	8	7	93	58	105	68	14	33	14	369
N° di pazienti che hanno presentato almeno 1 evento (% dei pazienti valutati)	7 88%	4 57%	39 62%	18 31%	26 25%	31 46%	9 64%	9 27%	5 36%	89 24%

° Scialorrea *Malessere

^Edema palpebrale

§Micosi Artralgie

Appendice 1a: 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

Appendice 1b: Performance Status (Karnofsky)

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

Appendice 2: Schema di trattamento

Il multitrattamento Di Bella è basato sui seguenti componenti:

<i>Soluzione ai Retinoidi</i>	Acido retinoico (all trans)	mg 0,5
	Axeroftolo palmitato	mg 0,5
	β -Carotene	mg 2,0
	α -Tocoferile acetato	mg 1000
<i>Comprese di Melatonina (2 mg)</i>	Melatonina: Adenosina: Glicina (1: 4,5: 2,5)	
<i>Bromocriptina</i>		
<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>Comprese di 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 l'idrossiurea la posologia è di una compressa da 500 mg, due volte al giorno. Per la ciclofosfamide la posologia è di una compressa da 50 mg al giorno.

Protocollo	Somatostatina	Octreotide	Ciclofosfamide	Idrossiurea
1		x	x	
3	x		x	
4	x			
5		x	x	
6		x	x	
7	x		x	
8		x	x	
9	x			x
10	x*	x*		

* Nel protocollo 10 la metà dei pazienti è stata trattata con somatostatina e l'altra metà con octreotide.

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

Appendice 3: Scala di tossicità secondo i criteri OMS

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

