



Sinossi Protocollo Sperimentale GOIM 21003

MYOCET + ENDOXAN IN PRIMA LINEA DI TRATTAMENTO NEL CARCINOMA AVANZATO HER2-NEGATIVO. CONFRONTO DI EFFICACIA E QUALITA' DI VITA TRA DUE MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

<i>Responsabile Studio:</i>	Prof. Giuseppe Colucci e-mail: colucci@libero.it
<i>Principal Investigator:</i>	Dott. Saverio Cinieri U.O.C Oncologia Medica & Breast Unit P.O. "Antonio Perrino" - Brindisi e-mail: saverio.cinieri@ieo.it
<i>Coordinatore Studio:</i>	Dott.ssa Laura Orlando U.O.C Oncologia Medica & Breast Unit P.O. "Antonio Perrino" - Brindisi e-mail: laura.orlando68@gmail.com
<i>Comitato Etico del Centro Coordinatore</i>	Comitato Etico ASL BR C/o Direzione Generale Via Napoli 8, 72100 Brindisi
<i>Randomizzazione</i>	Dott.ssa Margherita Cinefra U.O.C Oncologia Medica & Breast Unit P.O. "Antonio Perrino" - Brindisi e-mail: cinefra.margherita@libero.it Tel: 0831.53.74.31 Fax: 0831 53.79.18
<i>Data Management, rapporti con i Comitati Etici, segnalazione eventi avversi, Centro Raccolta CRF</i>	Dott. Daniele Rizzi Centro Studi GOIM e-mail: d.rizzigoim@libero.it

Criteria d'inclusione	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma mammario istologicamente accertato Her2 negativo • Età 18-75 anni • Stato di validità (WHO) ≤ 2 • Malattia in stadio IIIB/IV con presenza di almeno una lesione misurabile unidimensionalmente • Eventuale precedente chemioterapia adiuvante e/o neoadiuvante terminata da almeno 1 anno (in caso di precedente uso di antracicline la dose cumulativa di doxorubicina non dovrà essere stata superiore a 450 mg/m² e quella di epirubicina non dovrà essere stata superiore a 900 mg/m²) • Malattia avanzata o in progressione documentata dopo ormonoterapia adiuvante • Eventuale precedente RT includente non oltre il 30% dello scheletro contenente midollo osseo e terminata da almeno 4 settimane • Adeguata funzionalità midollare (GB $\geq 4.000/\text{mm}^3$, neutrofili $\geq 1.500/\text{mm}^3$; piastrine $\geq 100.000/\text{mm}^3$), epatica (GOT/GPT ≤ 1.25 volte i valori normali, a meno che il dato non sia correlato alla presenza di metastasi epatiche; bilirubina ≤ 1.5 mg/dL), renale (creatininemia ≤ 1.25 volte i valori normali) • Test di gravidanza negativo (urine o siero) effettuato nei 7 giorni precedenti la randomizzazione nelle donne in età fertile; tali pazienti dovranno adottare efficaci misure contraccettive non ormonali per tutta la durata del trattamento • Accessibilità geografica per follow-up • Consenso Informato scritto
Criteria di esclusione	<p>Precedente chemioterapia per malattia metastatica o terapia concomitante con agenti ormonali o bioterapie</p> <p>Concomitanti gravi comorbidità (patologie cardiovascolari, renali, epatiche, etc.)</p> <p>Metastasi cerebrali sintomatiche</p> <p>Malattie psichiche precludenti l'ottenimento del consenso informato</p> <p>Altre neoplasie concomitanti (ad eccezione di carcinoma baso o spinocellulare e il carcinoma in situ della cervice uterina, se adeguatamente trattati)</p> <p>LVEF < 50% (determinato con ecocardiogramma o MUGAscan)</p> <p>Ipertensione arteriosa non controllata (sistolica ≥ 150 mmHg e/o diastolica ≤ 100 mmHg)</p> <p>Malattia cardiovascolare clinicamente attiva (es. infarto acuto del miocardio nei 6 mesi precedenti l'arruolamento, aritmia cardiaca severa richiedente terapia medica durante lo studio o interferente la regolarità del trattamento o non controllata)</p> <p>Trattamento concomitante con altri farmaci o protocolli sperimentali</p>
Numero di pazienti	110 (55A + 55 B)
Modalità di somministrazione	<p>BRACCIO A: Myocet 60 mg/m² e.v. in infusione di 1 ora (giorno 1) Ciclofosfamide 600 mg/m² in infusione e.v. di 30 minuti (giorno 1) Cicli ripetuti ogni 3 settimane</p> <p>BRACCIO B: Myocet 20 mg/m² in infusione e.v. di 1 ora (giorni 1-8-15) Cicli ripetuti ogni 4 settimane Ciclofosfamide 50 mg/die/os continuativamente.</p>
Piano di trattamento	ciascun paziente in caso di malattia stabile o in presenza di una risposta importante parziale o completa riceverà il trattamento fino alla progressione o alla massima

	dose tollerata di antracicline o a tossicità
Endpoint	<p>Primario: percentuali di risposta e qualità di vita.</p> <p>Secondari: Progression-free survival e Overall survival</p>
Terapie di supporto	<p>La scelta del tipo di tipo di terapia antiemetica, di G-CSF o di qualunque altra terapia di supporto (per esempio bifosfonati) è a discrezione dello sperimentatore (da segnalare tuttavia nella scheda raccolta dati).</p>
Valutazione della risposta e follow-up	<p>Il tempo alla progressione sarà calcolato dall'inizio del trattamento alla data dell'eventuale progressione o alla data di morte.</p> <p>La sopravvivenza globale verrà calcolata dall'inizio del trattamento fino alla morte.</p> <p>La valutazione della risposta sarà effettuata secondo i criteri RECIST ogni 3 cicli di trattamento.</p> <p>La durata della risposta sarà definita dal numero di giorni a partire dal riscontro della risposta alla prima rivalutazione sino alla data di progressione o dell'ultimo follow-up</p> <p>Verranno valutate la tossicità ematologica e non ematologica secondo i criteri CTC, oltre alla tossicità cardiologica mediante ecocardiogramma ogni 3 mesi.</p> <p>La qualità di vita verrà determinata con questionario FACT-B ad ogni ciclo di terapia.</p> <p>Verranno inoltre determinati i markers corcolanti di angiogenesi mediante citofluorimetria.</p> <p>Le pazienti che termineranno il trattamento in risposta o in stabilità di malattia, comprese quelle che termineranno il trattamento anticipatamente per tossicità, rifiuto o altro, dovranno effettuare periodiche valutazioni clinico-strumentali per definire il momento della progressione di malattia.</p>
Considerazioni statistiche	<p>Lo studio ha l'obiettivo di verificare se la somministrazione metronomica meriti validazione in una casistica più ampia..</p> <p>Lo studio è di fase II (con interim analysis secondo il disegno di Fleming modificato) con randomizzazione 1:1 presso il Centro Coordinatore.</p> <p>La stratificazione sarà effettuata per età, precedente terapia con antracicline, endocrinoresponsività, Ki67.</p> <p>L'analisi dei risultati, secondo i criteri "intent to treat", sarà effettuata sull'intero campione delle pazienti entrate nello studio; parallelamente sarà effettuata anche un'analisi sulle pazienti valutabili.</p> <p>La durata della risposta, il tempo alla progressione e la sopravvivenza delle pazienti saranno calcolate con il metodo di Kaplan-Meier.</p>