



Sinossi Prot.GOIM 2802

TRATTAMENTO DI I LINEA CON BEVACIZUMAB + FOLFOX4 O XELOX2 NEL CARCINOMA COLORETTALE. STUDIO DI FASE II RANDOMIZZATO

Ricercatore responsabile:

**Evaristo Maiello
Dipartimento di Oncoematologia
U.O. Oncologia
IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”
Viale Cappuccini
71013 San Giovanni Rotondo (FG)**

Coordinatore:

**Gabriele Di Maggio
U.O.C. Oncologia
IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”
Viale Cappuccini
71013 San Giovanni Rotondo (FG)**

Titolo del protocollo:	TRATTAMENTO DI I LINEA CON BEVACIZUMAB + FOLFOX4 O XELOX2 NEL CARCINOMA COLORETTALE. STUDIO DI FASE II RANDOMIZZATO
Versione del protocollo	
Fase	II
Indicazione	Carcinoma coloretale localmente avanzato o metastatico non pretrattato
Obiettivi	<p>Obiettivo Primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutare l'efficacia della combinazione Oxaliplatino e Capecitabina bisettimanale (XELOX-2) + bevacizumab misurato in termini di tasso di risposte obiettive nel trattamento del carcinoma colo-rettale avanzato non pretrattato. <p>Obiettivi Secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tollerabilità dello schema Bevacizumab+XELOX2. • Sopravvivenza globale. • Tempo alla progressione della malattia. • Valutazione dei risultati nei pazienti K-ras mutati e non mutati. • Valutazione tempo alla progressione e sopravvivenza globale dopo mantenimento con bevacizumab da solo o in combinazione con fluoro pirimidine. • Valutazione delle possibili correlazioni tra le determinazioni molecolari dei livelli di espressione dei geni appartenenti al pathway del VEGF e ad esso correlati con la risposta al trattamento con bevacizumab nei pazienti con carcinoma coloretale avanzato non pretrattato.
Disegno dello studio	<p>E' uno studio di fase II randomizzato, multicentrico con la combinazione FOLFOX4 + bevacizumab versus XELOX-2 + bevacizumab in pazienti con carcinoma coloretale avanzato non pretrattati.</p> <p>Il periodo di arruolamento e' stimato in 18 mesi.</p> <p>La valutazione della risposta sara' effettuata secondo i criteri RECIST.</p> <p>Le valutazioni delle risposte saranno effettuate ogni 4 cicli di trattamento.</p> <p>I pazienti in risposta o stazionarietà di malattia effettueranno massimo 12 cicli in entrambi i bracci. Successivamente verranno randomizzati a ricevere un trattamento di mantenimento con solo bevacizumab o con bevacizumab + fluoropirimidine (capecitabina o fluorouracile folinico potenziato secondo lo schema de Gramont).</p>
Numerosità campionaria prevista	88 pazienti per il braccio sperimentale e 44 per il braccio di controllo e quindi 132 pazienti in totale.
No. totale dei centri	Circa 40 centri

Criteri di selezione	Pazienti naive (prima linea) con carcinoma coloretale localmente avanzato o metastatico.
Regime farmacologico	<p>Braccio A</p> <p>Oxaliplatino 85 mg/mq diluito in 500 ml di soluzione glucosata al 5% in infusione di 120 minuti, giorno 1;</p> <p>Acido Folinico 100 mg/mq e.v.diluito in 500 ml soluzione glucosata durata 120 min giorni 1-2</p> <p>5Fluorouracile 400 mg/mq e.v. push giorni 1-2</p> <p>5Fluorouracile 600 mg/mq in soluzione fisiologica 500 ml in infusione continua oppure giorni 1-2 oppure in pompa elastomerica two days.</p> <p>Bevacizumab 5 mg/kg e.v.in soluzione fisiologica 500 ml durata da 30 a 90 minuti giorno 1. La prima somministrazione va fatta dopo la chemioterapia, le successive indifferentemente prima o dopo.</p> <p>Cicli ripetuti ogni 2 settimane.</p> <p>Braccio B</p> <p>Oxaliplatino 100 mg/mq diluito in 500 ml di soluzione glucosata al 5% in infusione di 120 minuti, giorno 1;</p> <p>Capecitabina 2000 mg/mq per os in due somministrazioni giornaliere, dal giorno 1 al giorno 7;</p> <p>Bevacizumab 5 mg/kg e.v.in soluzione fisiologica 500 ml durata da 30 a 90 minuti giorno 1. prima somministrazione va fatta prima della chemioterapia, le successive indifferentemente prima o dopo la chemioterapia</p> <p>Cicli ripetuti ogni 2 settimane.</p> <p>Terapia di mantenimento</p> <p>I pazienti in risposta e/o stazionarietà dopo 12 cicli verranno randomizzati in ulteriori due bracci di trattamento e precisamente:</p> <p>Braccio C</p> <p>I pazienti continueranno a ricevere la fluoro pirimidina utilizzata nel precedente trattamento chemioterapico. Pertanto i pazienti inizialmente trattati con Folfox riceveranno:</p> <p>C-A</p> <p>Acido Folinico 100 mg/mq e.v.diluito in 500 ml soluzione glucosata durata 120 min giorni 1-2</p> <p>5Fluorouracile 400 mg/mq e.v. push giorni 1-2</p> <p>5Fluorouracile 600 mg/mq in soluzione fisiologica 500 ml in infusione continua oppure giorni 1-2 oppure in pompa elastomerica two days</p> <p>Bevacizumab 5 mg/kg e.v.in soluzione fisiologica 500 ml durata da 30 a 90 minuti giorno 1.</p> <p>Cicli ripetuti ogni 2 settimane.</p> <p>I pazienti inizialmente trattati con Xelox2 riceveranno:</p> <p>C-B</p> <p>Capecitabina 2000 mg/mq per os in due somministrazioni giornaliere,</p>

	<p>dal giorno 1 al giorno 7;</p> <p>Bevacizumab 5 mg/kg e.v.in soluzione fisiologica 500 ml durata da 30 a 90 minuti giorno 1.</p> <p>Cicli ripetuti ogni 2 settimane.</p> <p>Braccio D</p> <p>Bevacizumab 5 mg/kg e.v.in soluzione fisiologica 500 ml durata da 30 a 90 minuti giorno 1.</p> <p>Cicli ripetuti ogni 2 settimane.</p>
	<p>CRITERI DI INCLUSIONE</p> <p>Diagnosi istologica di carcinoma del colon-retto</p> <p>Determinazione stato mutazionale di K-ras ;</p> <p>Presenza di malattia misurabile;</p> <p>Nessun precedente trattamento chemioterapico di prima linea (e' ammesso un trattamento chemioterapico adiuvante, purché' terminato da almeno 6 mesi);</p> <p>Performance status ECOG 0-1</p> <p>Eta' compresa tra 18 e 75 anni;</p> <p>Aspettativa di vita ≥ 3 mesi;</p> <p>Adeguate funzionalita' renale (creatinina $< 1,5$ mg/dl), epatica (transaminasi $< 2,5 \times N$ in assenza e $< 5 \times N$ in presenza di metastasi epatiche) e midollare (neutrofili $> 2.000/mm^3$ e piastrine $> 100.000/mm^3$);</p> <p>Proteinuria con stick urinario $< 2+$, se $\geq 2+$ occorre eseguire dosaggio della proteinuria delle 24 ore ed essere < 1 gr di proteine nelle urine delle 24 ore.</p> <p>Consenso informato scritto.</p> <p>CRITERI DI ESCLUSIONE</p> <p>Presenza di metastasi cerebrali;</p> <p>Precedente trattamento chemioterapico di prima linea ;</p> <p>Precedente neoplasia maligna ad eccezione del basalioma cutaneo e del carcinoma in situ della cervice uterina purché' adeguatamente trattati;</p> <p>„Anamnesi di infarto acuto del miocardio negli ultimi 12 mesi o segni clinici rilevanti di coronaropatia;</p> <p>Presenza di infarto in fase attiva, scompenso cardiaco o grave aritmia non controllata farmacologicamente;</p> <p>Occlusione intestinale acuta o subacuta o anamnesi di malattia infiammatoria del colon;</p> <p>Pazienti con neuropatia periferica (NCI CTC ≥ 1);</p> <p>Reazioni allergiche di grado 3-4 note ai componenti del trattamento</p> <p>Evidenza di diatesi emorragica o coagulopatia</p>

	<p>Ipertensione arteriosa non controllata</p> <p>Radioterapia nelle 4 settimane prima dell'inizio dello studio</p> <p>Assunzione a scopo terapeutico da meno di 10 giorni di anticoagulanti</p> <p>Assunzione cronica giornaliera di aspirina a dosi elevate (>325 mg/day)</p> <p>Procedure chirurgiche, biopsia a cielo aperto o significativi traumi entro i 28 giorni dall'inizio dello studio</p> <p>Neuropatia periferica sintomatica \geq grado 1 secondo i NCI Common Toxicity Criteria</p>
Principali parametri di safety	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eventi avversi, parametri di laboratorio. ▪ Tutti gli eventi avversi saranno classificati per gravità utilizzando gli NCI Common Toxicity Criteria version 3.0
Principali parametri di efficacia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risposta completa (CR): scomparsa completa di tutte le lesioni precedentemente rilevabili per un periodo di almeno 28 giorni, e nessuna nuova lesione. ▪ Risposta parziale (PR): riduzione di più del 30% della somma dei diametri massimi di tutte le lesioni target per un periodo di almeno 28 giorni, e nessuna nuova lesione. ▪ Malattia stabile (SD): riduzione non sufficiente per la definizione di PR, o incremento non sufficiente per la definizione di PD. ▪ Progressione di malattia (PD): aumento di più del 20% della somma dei diametri maggiori delle lesioni target, o comparsa di malattia in qualunque sede. ▪ La sopravvivenza libera da progressione (PFS) sarà calcolata dal primo giorno di trattamento fino alla prima osservazione di progressione di malattia, al decesso per qualunque causa o all'ultima data nella quale il paziente risultava libero da progressione o vivo. ▪ La sopravvivenza globale (OS) sarà calcolata come il tempo tra il primo giorno di trattamento e la data di decesso o l'ultima data in cui il paziente risultava vivo.
Procedure	<p><u>Al basale:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnesi completa, ECOG PS, esame obiettivo (compresi esame neurologico, altezza e peso) e parametri vitali (compresi pressione ematica e polso) ▪ ECG ▪ Parametri ematochimici: bilirubina (totale e diretta), ASAT, ALAT, fosfatasi alcalina, albumina, LDH, creatinina sierica, glucosio, elettroliti (sodio, potassio), calcio, test di gravidanza (se indicato). ▪ Esame emocromocitometrico, con conta ematica completa e differenziale. ▪ International normalized ratio (INR)/Tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT). ▪ Stick urinario per proteinuria ▪ Radiografia del torace ▪ Tomografia Computerizzata o Risonanza Magnetica di torace/addome

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consenso informato scritto. ▪ <i>Prelievo determinazioni molecolari (vedi “ manuale parte biologica”) previo consenso.</i> <p><u>Durante il trattamento- ogni ciclo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Parametri ematochimici ▪ Esame emocromocitometrico, con conta ematica completa e differenziale ▪ Stick urinario per proteinuria ▪ Valutazione della tossicità ▪ Esame obiettivo e parametri vitali <p><u>Durante il trattamento – Ogni 4 cicli</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ECG (se clinicamente indicato) ▪ ECOG PS ▪ Valutazione del tumore con la stessa metodica utilizzata al basale. ▪ <i>Prelievo determinazioni molecolari (vedi “ manuale parte biologica”)previo consenso.</i> <p><u>Follow up a lungo termine - Ogni 3 mesi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione del tumore ▪ Sopravvivenza
Procedura di randomizzazione	Scheda generale di randomizzazione da inviare al momento dell’inserimento in studio della paziente al centro coordinatore
Statistical considerations	<p>Le caratteristiche di base dei pazienti reclutati verranno riportate come numerosità totale, media \pmdeviazione standard, mediana e range interquartile o frequenze e percentuali a seconda della natura della variabile.</p> <p>Eventuali differenze al baseline tra gruppi saranno statisticamente verificate con l’utilizzo del test Chi-quadrato o del test esatto di Fisher per variabili categoriche e con l’utilizzo del Mann-Whitney U-test, del Kruskal-Wallis test, del t-test e dell’ANOVA per quelle continue.</p> <p>La scelta di applicare test parametrici o non-parametrici sarà conseguente ai risultati dei test di normalità di Shapiro-Wilk e di Kolmogorov-Smirnov, oltreché dall’analisi grafica dell’istogramma e della densità stimata con un kernel non-parametrico. Saranno possibili trasformazioni affini dei dati con lo scopo di catturare una possibile normalità nella distribuzione degli stessi.</p> <p>La sopravvivenza totale verrà misurata dalla data di randomizzazione alla data di morte per qualsiasi causa.</p> <p>Il tempo alla progressione di malattia verrà misurato dalla data di randomizzazione alla prima evidenza di progressione di malattia o alla data di morte se non nessuna progressione verrà documentata prima.</p> <p>I modelli statistici di sopravvivenza verranno stimati usando il metodo di Kaplan-Meier e la diversità tra gruppi attraverso il log-rank test. Il modello a rischi proporzionali di Cox verrà utilizzato per stimare modelli multivariati: i rischi verranno presentati in termini di hazard ratio con relativi intervalli di confidenza al 95%.</p> <p>Differenziali di risposta al trattamento verranno stimati attraverso opportuni utilizzi del modello lineare generalizzato.</p>

	I risultati saranno considerati statisticamente significativi per valori di p-value minori di 0.05. Le analisi verranno condotte mediante l'utilizzo del software SAS (Versione 9.1, SAS Institute, Cary, NC, USA) e il software R - Language and environment for statistical computing (Versione 2.8.1).
Durata dello studio	Periodo di reclutamento: 18 mesi Follow up: 24 mesi

