

**A phase II study of metronomic oral chemotherapy with cyclophosphamide plus capecitabine combined with trastuzumab in advanced breast cancer (GOIM 2905)**

**Oncology Division, Breasts Unit  
Ospedale Perrino, Brindisi, Italy  
Phone: +39 0831 537219 Fax: +39 0831 537918**

## **A phase II study of metronomic oral chemotherapy with cyclophosphamide plus capecitabine combined with trastuzumab in advanced breast cancer**

### **Coordinating Centers**

Study Chair	Dr. Saverio Cinieri Medical Oncology Division  Strada Statale 7 (Via Appia) 72100 Brindisi, Italy	Tel: +39 0831 537219 Fax: +39 0831 537918 e-mail: <a href="mailto:saverio.cinieri@ieo.it">saverio.cinieri@ieo.it</a>
Co-Chair	Dr. Laura Orlando  Medical Oncology Strada Statale 7 (Via Appia) 72100 Brindisi, Italy	Tel: +39 0831 537 218 Fax: +39 0831 537 918 e-mail: <a href="mailto:laura.orlando@ieo.it">laura.orlando@ieo.it</a>
Co-Chair	Dr. Palma Fedele Medical Oncology Strada Statale 7 (Via Appia) 72100 Brindisi, Italy	Tel: +39 0831 537 218 Fax: +39 0831 537 918 email:
Pathology	Prof. Giuseppe Viale European Institute of Oncology Division of Pathology via Ripamonti 435 20141 Milan, Italy	Tel: +390 2 574 89420 Fax: +390 2 574 89537 e-mail: <a href="mailto:giuseppe.viale@ieo.it">giuseppe.viale@ieo.it</a>
Hemato-oncology Lab.	Dr. Francesco Bertolini Laboratory of Hemato-oncology Department of Medicine via Ripamonti 435 20141 Milan, Italy	Tel: +39025748 Fax: <a href="mailto:francesco.bertolini@ieo.it">francesco.bertolini@ieo.it</a>

Data management  
and Statistical Center

Margherita Cinefra

Tel:+390831537431

Medical Oncology Division

Strada Statale 7 (Via Appia)  
72100 Brindisi, Italy

[cinefra.margherita@libero.it](mailto:cinefra.margherita@libero.it)

## **Studio di fase II di terapia orale con ciclofosfamide e capecitabina a dosaggio metronomico in associazione a trastuzumab per il trattamento di carcinoma mammario avanzato**

### **SOMMARIO**

#### **INTRODUZIONE**

Studi preclinici hanno dimostrato un'attività antiangiogenetica ed un effetto antitumorale di agenti chemioterapici somministrati a dosi basse e frequenti (somministrazione metronomica).

Questa attività è potenziata dall'associazione di tali chemioterapici a specifici agenti antiangiogenetici. In studi clinici, la somministrazione metronomica di ciclofosfamide e methotrexate (regime CM) ha dimostrato attività antitumorale e basso profilo di tossicità nel carcinoma mammario avanzato, riportando una quota di risposte obiettive di circa il 20% e di beneficio clinico (comprendente le risposte obiettive e le prolungate stabilità di malattia) di circa il 40%, con buona tollerabilità ed un associato decremento dei parametri angiogenetici (valori di VEGF circolanti)

Sono stati di recente pubblicati i risultati di uno studio clinico di fase II, che ha valutato la combinazione di ciclofosfamide e capecitabina somministrate a dosaggio metronomico in associazione a bevacizumab (un anticorpo monoclonale rivolto contro il VEGF), riportando un'elevata percentuale di beneficio clinico in pazienti affette da carcinoma mammario avanzato e non pretrattate.

La capecitabina è un agente chemioterapico orale che viene trasformato in 5-fluorouracile all'interno della cellula neoplastica. La sua modalità di somministrazione quotidiana simula l'infusione continua del 5-fluorouracile, che ha dimostrato, in modelli preclinici, un'attività antiangiogenetica. Per il suo profilo farmacocinetico e tossicologico, la capecitabina appare particolarmente adatta alla somministrazione metronomica.

I dati attualmente disponibili di combinazione della capecitabina con la ciclofosfamide dimostrano buona attività clinica e tollerabilità

Il Trastuzumab (Herceptin®; Genentech, South San Francisco, CA), è un anticorpo monoclonale umanizzato rivolto contro la proteina HER-2, attiva nel carcinoma mammario che sovraesprime l'HER-2, dove ha dimostrato di agire anche tramite meccanismo antiangiogenetico.

La sovraespressione di HER2 nelle cellule neoplastiche è associata ad un incremento dell'angiogenesi e dell'espressione di VEGF.

Inibendo l'attività del VEGF, la crescita tumorale può venire soppressa. L'azione di trastuzumab sul recettore HER-2 è in grado di inibire la crescita della cellula tumorale e l'espressione di VEGF. In tal modo il trastuzumab è in grado di indurre la normalizzazione e la regressione della vascolarizzazione neoplastica.

In un piccolo studio clinico, la somministrazione a dosaggio metronomico di ciclofosfamide orale e methotrexate in combinazione con trastuzumab ha dimostrato buona attività clinica in pazienti con carcinoma mammario HER-2 positivo. Il beneficio clinico riportato è stato del 46% (95% CI, 24-68%) in tutte le pazienti e del 27% (95% CI, 6-61%) nelle pazienti considerate resistenti al precedente trattamento contenente trastuzumab.

Nel presente studio si vuole valutare l'attività e la tollerabilità della combinazione di un regime contenente ciclofosfamide e capecitabina (CC) orali somministrati a dosaggio metronomico in combinazione a trastuzumab come terapia di prima linea per le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER -2 positivo.

## **OBIETTIVO E DISEGNO DELLO STUDIO**

E' uno studio di fase II a singolo braccio di trattamento volto a valutare l'attività e la tollerabilità della combinazione di un regime contenente ciclofosfamide e capecitabina (CC) orali somministrati a dosaggio metronomico in combinazione a trastuzumab come terapia di prima linea per le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER -2 positivo.

L'obiettivo principale è la valutazione dell'attività della combinazione in termini di beneficio clinico globale, definito come la somma delle risposte obiettive e della stabilità prolungata ( $\geq 24$  settimane)

- Obiettivi secondari sono la valutazione della tossicità, il tempo alla progressione, la sopravvivenza globale e l'impatto del trattamento sulla angiogenesi tumorale, tramite la valutazione sierica delle cellule endoteliali circolanti, delle cellule endoteliali apoptotiche e dei precursori delle cellule endoteliali durante il trattamento.

## **Criteri di elegibilità**

- Pazienti in pre e postmenopausa con carcinoma mammario metastatico o localmente avanzato (inoperabile) confermato istologicamente
- Malattia misurabile, definita dalla presenza di almeno una lesione misurata, con almeno una dimensione (registrare il diametro maggiore)  $\geq 20$  mm con le metodiche tradizionali o  $\geq 10$  mm con la TAC spirale.
- Pazienti non pretrattate con chemioterapia per la malattia avanzata (la chemioterapia neoadiuvante o adiuvante è permessa, così come qualsiasi trattamento endocrino precedente; il precedente trattamento con trastuzumab in fase neoadiuvante o adiuvante è ammesso, se terminato  $\geq 6$  mesi prima. Sono richieste almeno 4 settimane di intervallo da una precedente chemioterapia o radioterapia, 6 settimane se l'ultimo regime comprende la mitomicina C).
- Età  $\geq 18$  anni e  $< 80$  anni.
- Aspettativa di vita di almeno 6 mesi
- ECOG performance status  $\leq 2$  (Karnofsky  $\geq 60\%$ ; see Appendix A).
- Adeguata funzionalità midollare e di organo (leucociti  $\geq 3,000/\mu\text{L}$ , conta assoluta dei neutrofili

$\geq 1,500/\mu\text{L}$ ,  $\text{PLT} \geq 100,000/\mu\text{L}$ , bilirubina totale nei limiti della norma,  $\text{AST(SGOT)/ALT(SGPT)} \leq 2$  I limiti superiori, creatinina entro i limiti della norma o clearance della creatinina  $\geq 60$  mL/min.

- Accessibilità geografica per follow up.
- Donne in età fertile dovranno adottare misure contraccettive non ormonali per tutta la durata del trattamento
- Capacità di comprendere e firmare consapevolmente il Consenso Informato.

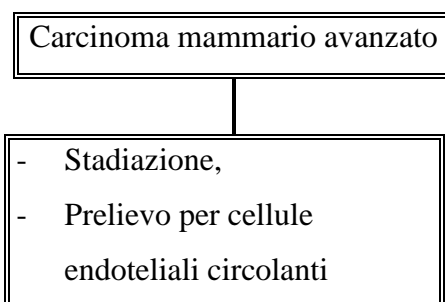
### Exclusion Criteria

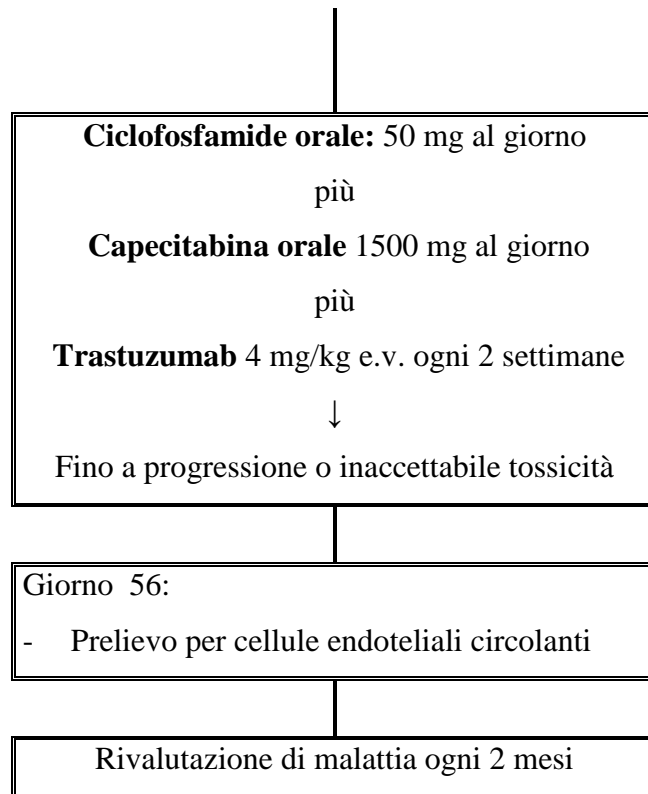
- Presenza di metastasi cerebrali o meningee.
- Precedenti o concomitanti neoplasie maligne ad eccezione del carcinoma basocellulare o spinocellulare della cute o carcinoma delle cervice uterina adeguatamente trattati.
- Storia di reazioni allergiche attribuibili a composti di simile composizione chimica o biologica del trastuzumab o di altri agenti utilizzati nello studio
- Malattie cardiache serie o altre condizioni cliniche incluse ma non confinate a:
  - Storia di documentato scompenso cardiaco congestizio (CHF) o disfunzione sistolica (LVEF  $< 50\%$ )
  - Aritmie ad alto rischio non controllate (tachicardia ventricolare, blocco atrio-ventricolare di grado elevato, aritmie sopraventricolari con frequenza non adeguatamente controllata.
  - Angina pectoris richiedente terapia specifica
  - Malattia valvolari cardiache clinicamente significative
  - Evidenza ECG di infarto del miocardio transmurale
  - Ipertensione arteriosa scarsamente controllata (sistolica  $> 180$  mmHg o diastolica  $> 100$  mmHg)
- Malattie intercorrenti non controllate, che includano ma non siano limitate a infezioni attive o in corso, insufficienza renale, malattie psichiatriche/ o situazioni sociali che possano limitare l'aderenza alle richieste dello studio.
- Le pazienti in gravidanza sono escluse per il potenziale effetto teratogeno e induttore di aborti del trastuzumab e degli altri agenti inclusi nello studio. L'allattamento deve essere sospeso per lo sconosciuto ma potenziale rischio di eventi collaterali nel lattante.

### TRATTAMENTO

*Ciclofosfamide*, compresse da 50 mg: 1 compressa al giorno (alle ore 9.00), più  
*Capecitabina*, compresse da 500 mg: tre compresse al giorno dopo pranzo, più  
*trastuzumab*, 4 mg/kg per infusione endovenosa ogni 14 giorni (loading dose alla prima somministrazione: 6 mg/kg).

### SCHEMA





## **VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA**

Per gli obiettivi dello studio, le pazienti verranno rivalutate per la risposta di malattia ogni 8 settimane (ogni 4 settimane per le lesioni superficiali). La risposta di malattia deve essere riconfermata dopo 4 settimane dalla prima documentazione della risposta. La valutazione della risposta obiettiva sarà effettuata secondo i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

### **Screening di HER2 per elegibilità**

I criteri di inclusione nello studio devono includere la sovraspresione di HER2 definita dallo score 3+ (>30% di cellule tumorali invasive) tramite immunohistochimica (IHC) o l'amplificazione del gene di HER2 (> 6 HER2 copie del gene per nucleo) o un rapporto (ratio) (copie del gene di HER2 gene per segnale del CR 17) > 2.2 tramite FISH/CISH da soli, o in aggiunta alla immunohistochimica in caso di score 2 + o positività in  $\leq 30\%$  cellule neoplastiche sulla componente invasiva. La revisione centralizzata (presso il Laboratorio di Anatomia Patologica dell'Istituto Europeo di Oncologia, Milano) per la conferma della positività di HER2 status è mandataria prima dell'arruolamento nello studio.

Anche lo stato recettoriale (ER/PgR) verrà valutato centralmente prima dell'arruolamento.

Tutti i test verranno eseguiti su materiale paraffinato (FFPE)

## **OBIETTIVI DELLO STUDIO E CONSIDERAZIONI STATISTICHE**

### **Obiettivo primario:**

Valutare l'attività del regime di trattamento in termini di beneficio clinico globale, definito come la somma delle risposte obiettive e della prolungata stabilità di malattia ( $\geq 24$  settimane)

### **Obiettivi secondari:**

- valutazione della tossicità
- valutazione del tempo alla progressione e della sopravvivenza globale
- Valutazione delle variazioni dei livelli sierici delle cellule endoteliali circolanti, delle cellule endoteliali apoptotiche e dei precursori delle cellule endoteliali durante il trattamento.

### **Considerazioni statistiche**

Considerando il disegno a due stadi di Simon con un livello di significatività  $\alpha=0.05$  e  $\beta=0.1$  al fine di testare l'ipotesi nulla di  $p \leq 0.4$  vs. una percentuale minima di risposte di  $\geq 0.6$ , è richiesta una popolazione totale di 66 pazienti.

Dopo aver testato nel primo stadio 25 pazienti, lo studio verrà interrotto se ci saranno  $\leq 11$  pazienti responsive. Se lo studio prosegue al secondo stadio, ulteriori 41 pazienti verranno incluse. Se il numero totale delle pazienti responsive sarà  $\leq 32$ , il regime verrà considerato inefficace.

Le risposte obiettive e il beneficio clinico globale verranno calcolati, con intervalli di confidenza.

