

UNIVERSITA' DI PISA



**FACOLTA' DI MEDICINA E
CHIRURGIA**

TESI DI LAUREA

**CLINICAL TRIALS: IL RUOLO
DELL'IMAGING NELLA
VALUTAZIONE DELLA
RISPOSTA FARMACOLOGICA**

**Candidata
Chiara Romei**

**Relatore
Chiar.mo Prof. Davide Caramella**

Anno Accademico 2006-2007

Indice

1. Introduzione	pag. 5
2. Sperimentazione clinica oncologica	pag. 13
3. Tecniche di imaging	pag. 77
4. Criteri di valutazione della risposta	pag. 85
5. Analisi volumetrica	pag. 111
6. Scopo della tesi	pag. 115
7. Materiali e Metodi: Studi clinici svolti presso il Dipartimento di Radiologia Diagnostica e Interventistica	pag. 117
8. Risultati	pag. 165
9. L'esempio dei TNE	pag. 171
10. Conclusioni	pag. 195
Bibliografia	pag. 199

1. Introduzione

Gli studi clinici usati in campo oncologico per valutare l'efficacia di un nuovo farmaco fanno parte del più grande gruppo degli studi epidemiologici sperimentali (Fig. 1).

Gli studi epidemiologici sperimentali vengono divisi in due principali gruppi: le sperimentazioni cliniche (*clinical trials*) e gli interventi preventivi (*preventive trials*). [1]

Per sperimentazione clinica si intende “ogni sperimentazione condotta su soggetti umani intesa ad identificare o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di un prodotto in sperimentazione, e/o studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di un prodotto in sperimentazione con l'obiettivo di valutarne sicurezza e efficacia.”[2]

Il più diffuso studio sperimentale è costituito dalle sperimentazioni cliniche controllate, ricerche eseguite su persone generalmente malate per valutare l'efficacia di due o più specifici trattamenti farmacologici o altre

procedure terapeutiche nell'arrestare o rallentare il processo morboso. Molte delle sperimentazioni cliniche approntate in tempi recenti concernono i trattamenti antitumorali mediante l'impiego di chemioterapia e/o radioterapia a seconda del tipo di neoplasia. Sono tuttavia frequenti anche le sperimentazioni con altri farmaci (antibiotici, ormoni, cortisonici) o con altri presidi terapeutici quali diete bilanciate per ridurre il colesterolo ematico o la progressione di forme iniziali di diabete mellito non insulino dipendente. [1]

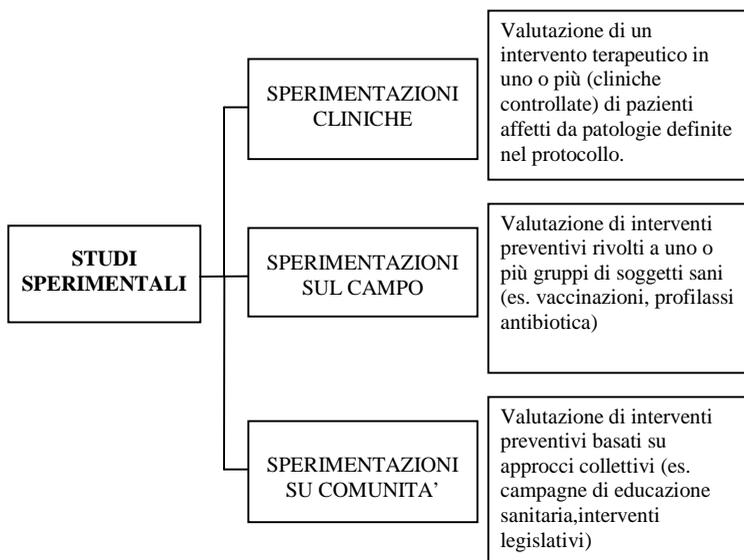


Fig. 1. Classificazione e caratteristiche dei diversi studi epidemiologici.

(Modificata da "Elementi di metodologia epidemiologica" [1])

Meno di un terzo dei farmaci che vengono sottoposti a sperimentazione clinica ottengono poi l'approvazione alla vendita.

Quando si ritiene che un farmaco sia pronto per essere studiato nell'uomo, occorre ottenere l'autorizzazione dall'EMA (European Medicines Agency) dopo averne valutato la sicurezza e l'efficacia sugli animali. Spesso occorrono di 4-6 anni di prove cliniche per raccogliere i dati richiesti. La sperimentazione nell'uomo prende l'avvio una volta completate nell'animale da laboratorio le prove di tossicità acuta e subacuta. Le prove di tossicità cronica negli animali sono in genere effettuate contemporaneamente alla sperimentazione clinica.

Durante le prime tre fasi della sperimentazione clinica, che valutano la sicurezza e l'efficacia del farmaco prima della registrazione e prescrizione (fase IV) devono essere rispettate e controllate da speciali organi (Ministero della Sanità e Comitati etici locali) alcune regole etiche:

a) la condizione iniziale affinché lo sperimentatore possa paragonare due o più trattamenti è che vi devono essere buone ragioni scientifiche per ritenere che il nuovo trattamento sia più efficace di quelli impiegati fino

a quel momento (che potrebbe anche essere nessuna terapia per malattie non gravi) e contestualmente non vi deve già essere evidenza certa della superiorità dell'uno piuttosto che dell'altro;

b) per qualsiasi tipo di studio sperimentale il paziente deve essere informato della sperimentazione in corso e fornire il suo benestare all'inclusione nello studio (ottenimento del consenso informato) in forma scritta;

c) durante lo svolgimento dello studio può emergere che un trattamento sia, con evidenza scientifica, migliore rispetto all'altro; questo può emergere sia da dati inequivocabili che emergono dalla sperimentazione in corso sia da altre fonti; se si verifica questa eventualità la sperimentazione deve essere interrotta immediatamente.

Soddisfatte queste e altre regole etiche si può procedere alla sperimentazione clinica nell'uomo che prevede quattro fasi complessive (Fig. 2). [3]

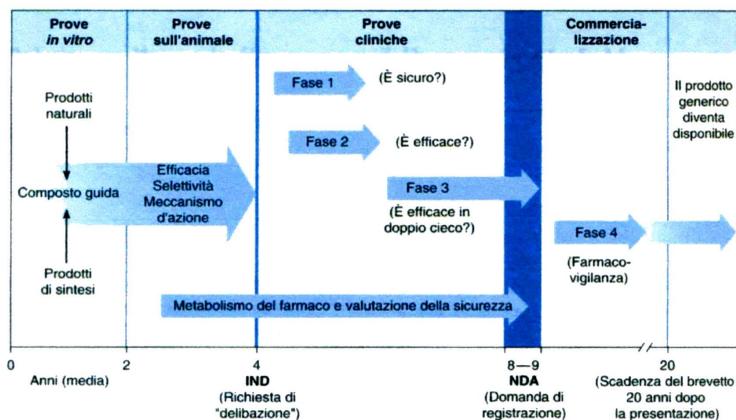


Fig. 2 Fasi dello sviluppo e studi necessari per la commercializzazione di un farmaco negli USA.

(Modificata da “Katzung B.G. Farmacologia generale e clinica” [3])

Fase I. Primi studi su un nuovo principio attivo condotti sull'uomo, su un piccolo gruppo di volontari sani (25-50). Vengono esaminati gli effetti del farmaco, in relazione al dosaggio, fornendo una valutazione preliminare sulla sicurezza ed un primo profilo della farmacocinetica e farmacodinamica.[2] Se si sospetta che il farmaco presenti un certo grado di tossicità, come si può verificare ad esempio per farmaci impiegati nella terapia del cancro o nella cura dell'AIDS, la fase I viene condotta su pazienti volontari piuttosto che su volontari sani. Le sperimentazioni cliniche della fase I sono effettuate per verificare se vi siano significative

differenze nella risposta al farmaco tra animali e uomo e per stabilire i probabili limiti dell'intervallo di dose sicuro per l'impiego clinico.

Queste sperimentazioni cliniche non sono condotte in cieco, ma sono “aperte” (*open*), vale a dire che sia i ricercatori che i soggetti conoscono che cosa viene somministrato. Molti degli effetti tossici prevedibili si possono rilevare in questa fase. [3]

Fase II. Studi terapeutici pilota. Lo scopo è quello di dimostrare l'efficacia, l'attività e valutare la sicurezza a breve termine di un principio attivo in pazienti affetti da una malattia o da una condizione clinica per la quale il principio attivo è proposto. Gli studi vengono condotti su un numero limitato di soggetti (10-200) e spesso, in uno stadio più avanzato, secondo uno schema comparativo, per esempio un disegno sperimentale in singolo cieco, somministrando una sostanza *placebo* ed un farmaco attivo già noto (controllo positivo) oltre al farmaco in studio. In questa fase può essere evidenziato uno spettro più ampio di effetti tossici, determinato un appropriato intervallo di dosi e/o schemi terapeutici e (se possibile) identificato il rapporto dose risposta.

Fase III. Studi di gruppi di pazienti più numerosi (e possibilmente diversificati) al fine di determinare il rapporto sicurezza efficacia a breve e lungo termine delle formulazioni del principio attivo e di valutare il valore terapeutico assoluto e relativo. Vanno valutate inoltre l'andamento e le caratteristiche delle più frequenti reazioni avverse (alcuni effetti tossici, specialmente quelli causati da processi immunitari, possono manifestarsi per la prima volta in fase III) e esaminate le specifiche caratteristiche del prodotto.[2] Sulla base delle informazioni raccolte nelle fasi I e II, il protocollo sperimentale è studiato in modo tale da ridurre al minimo gli errori legati all'effetto *placebo*, al decorso variabile della malattia, ecc. Per questo vengono frequentemente adottati disegni sperimentali in doppio cieco randomizzato e studi incrociati. Le sperimentazioni relative alla fase III sono generalmente condotte in situazioni cliniche analoghe a quelle previste per l'uso finale del farmaco. Se la fase III risulta positiva, si può presentare domanda per l'immissione sul mercato del nuovo prodotto. [3]

Fase IV. Studi condotti dopo che il farmaco ha ottenuto il permesso per la commercializzazione. Questa fase

consiste nel controllo su un gran numero di pazienti, nelle reali condizioni d'uso, della sicurezza di un nuovo farmaco. L'impiego del farmaco su vasta scala deve essere accompagnato da un attento programma di vigilanza. L'importanza di una segnalazione accurata e completa degli effetti tossici dopo l'immissione di un farmaco sul mercato può esser compresa se si nota che molti importanti effetti indotti da farmaci si presentano con una incidenza anche inferiore a 1:10000. A causa del piccolo numero di soggetti su cui vengono condotte le prime tre fasi di sperimentazione clinica, gli effetti del farmaco che si presentano con una bassa incidenza, in genere, non possono essere evidenziati prima della fase IV a prescindere dalla accuratezza con cui gli studi sono stati condotti. [3]

2. Sperimentazione clinica oncologica

Nello specifico, per quanto riguarda la sperimentazione clinica in campo oncologico, analizziamo in dettaglio le quattro fasi della sperimentazione.

2.1 FASE I

Gli studi di fase I costituiscono il primo passo nella sperimentazione sull'uomo dopo il completamento degli studi di laboratorio e preclinici, condotti in vitro o basati sulla sperimentazione animale. Ha lo scopo di fornire una valutazione preliminare sulla sicurezza, sul profilo farmacologico e farmacodinamico del principio attivo. I disegni classici per gli studi di fase I sono scelti in coerenza con i meccanismi d'azione dei principali farmaci antitumorali.

I farmaci antitumorali classici (cosiddetti citotossici, in quanto direttamente tossici per la cellula neoplastica) agiscono inducendo la morte cellulare attraverso un danno esercitato a livello delle strutture nucleari o

dell'apparato di replicazione della cellula. L'effetto, per quanto a volte parzialmente selettivo per la cellula tumorale, si esplica in una certa misura a carico di tutte le cellule dell'organismo ed in ogni tessuto agendo a livello dei meccanismi di replicazione cellulare che sono pressoché ubiquitari. Secondari al meccanismo d'azione dei farmaci citotossici sono i principali effetti collaterali. Esiste infatti una correlazione diretta tra dose somministrata, effetto antiblastico ed effetto tossico, all'interno della quale si articolano l'elaborazione delle schedule e la definizione dei dosaggi (Fig. 3). La relazione dose-risposta fa sì che debbano sempre essere somministrate le dosi massime tollerate, nell'ottica di ottenere il massimo risultato in senso terapeutico con il minore effetto tossico possibile.

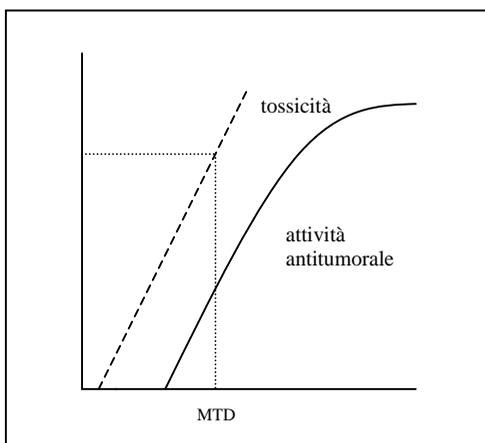


Fig. 3 Ipotetica relazione dose tossicità-effetto antitumorale di un farmaco citotossico. (Modificata da “Nanni O, Mariani L. Sperimentazione clinica in oncologia”[2])

2.1.1 Obiettivi

L’obiettivo primario di un trials di fase I è definire la dose di un nuovo farmaco da raccomandare per gli studi successivi, oppure valutare la fattibilità dell’uso combinato di più farmaci.

Obiettivi secondari sono :

- descrivere gli effetti tossici;
- ottenere informazioni su farmacocinetica e farmacodinamica;
- valutare gli effetti sui bersagli molecolari, quando gli stessi siano noti e misurabili;

- documentare eventuali effetti antitumorali.

2.1.2 Criteri di valutazione

Dato l'assunto sulla relazione dose-risposta dei farmaci non citotossici in precedenza descritto, la dose da raccomandare per gli studi delle fasi successive coincide con la massima dose per la quale la tossicità risulta accettabile (Maximum Tolerated Dose [MTD]).

Si definisce come tossicità dose-limitante (Dose Limiting Toxicity [DLT]) ogni evento tossico così severo o irreversibile da impedire l'incremento della dose o la prosecuzione del trattamento nel singolo soggetto.

Per riconoscere la comparsa di DLT occorre prevedere nel protocollo di studio la rilevazione sufficientemente frequente di esami ematologici-biochimici e clinici, idonei a saggiare gli effetti del trattamento sui principali organi e apparati, e graduare gli effetti sintomatici utilizzando criteri codificati, quali quelli proposti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS); World Health Organization (WHO) o dal National Cancer Institute (NCI-CTC).

Per lo studio della farmacodinamica, della farmacocinetica e dell'eventuale loro associazione con la

comparsa di effetti collaterali, conoscendo la quale è possibile adattare la posologia nei soggetti con compromissione di organo, occorre valutare i livelli circolanti del farmaco, rilevati a tempi e secondo modalità prefissati. Nel contempo, per la valutazione dell'effetto antitumorale e per interrompere il trattamento in caso di progressione, occorre prevedere l'esecuzione di esami clinico-strumentali che permettono di valutare l'evoluzione della malattia neoplastica. Anche in questo caso si devono adottare criteri codificati.

2.1.2.1 Valutazione della tossicità

Per la valutazione della tossicità esistono diversi criteri, più o meno dettagliati e precisi.

2.1.2.2 Farmacocinetica e farmacodinamica

a) La farmacocinetica

La farmacocinetica descrive le modificazioni della concentrazione plasmatica di un farmaco in funzione del tempo intercorrente dalla sua assunzione.

Tale concentrazione è determinata, istante per istante, dall'equilibrio che viene a realizzarsi fra i diversi processi che sono responsabili della distribuzione del farmaco nei vari compartimenti biologici:

- l'assorbimento dalla sede di somministrazione, grazie al quale il farmaco raggiunge il circolo, direttamente o indirettamente;
- la distribuzione dal torrente circolatorio verso il liquido interstiziale ed intracellulari, secondo un processo reversibile;
- la metabolizzazione ad opera del fegato, del rene o di altri tessuti;
- l'eliminazione del composto e/o de suoi metabolici attraverso l'urina, la secrezione biliare o le feci.

È possibile definire la cinetica di un farmaco per una data dose ed una data via di somministrazione costruendo una curva che rappresenti i valori di concentrazione plasmatici in funzione del tempo. Per tutte le vie di somministrazione, ad eccezione di quella intravascolare, l'andamento della curva prevede:

- una prima fase di crescita della concentrazione plasmatica, in cui il processo di assorbimento risulta preponderante rispetto a quella della distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione;

- il raggiungimento di un picco, ovvero del massimo valore di concentrazione ottenibile con quella dose e con quella via di somministrazione;
- una fase di decremento, in cui la preponderanza dei processi di metabolizzazione ed eliminazione porta alla completa scomparsa del farmaco dal torrente ematico.

Nel caso di somministrazione intravascolare, non esiste la fase di assorbimento in quanto tutto il farmaco viene reso immediatamente disponibile in circolo, e pertanto al tempo iniziale $t=0$ si avrà già il valore di picco della concentrazione plasmatica.

Dalla curva di concentrazione, qualunque sia la via di somministrazione utilizzata, si ricava il parametro “area sotto la curva” (Area Under the Curve [AUC]), il cui valore è correlabile alla quantità totale di farmaco assorbita dall’organismo; tale parametro è utilizzato per il calcolo della biodisponibilità, intesa come frazione di farmaco somministrato che raggiunge la circolazione sistemica. La biodisponibilità è derivata in pratica dal rapporto percentuale tra l’AUC determinata per la via di somministrazione utilizzata e l’AUC prodotta dalla stessa

dose di farmaco quando somministrato per via endovenosa.

b) La farmacodinamica

La farmacodinamica concerne lo studio degli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci, nonché del meccanismo d'azione che è alla base della risposta biologica indotta.

Sia gli effetti terapeutici desiderati sia quelli tossici presuppongono, nella maggior parte dei casi, l'interazione chimico-fisica della molecola con componenti cellulari denominati recettori, che possono essere proteine di membrana, enzimi, canali ionici, acidi nucleici, eccetera. Le specifiche regioni delle macromolecole recettoriali cui si lega il farmaco sono dette siti di riconoscimento. Affinché dal legame possa scaturire una risposta biologica, è necessario che all'evento iniziale d'interazione farmaco recettore faccia seguito una qualche modificazione in grado di attivare una cascata di traduzione intracellulari del segnale; l'effetto ultimo indotto dal verificarsi di questi eventi biochimici potrà essere, per esempio, l'aumento o la diminuzione dei livelli di espressione di una data

proteina, o la variazione nella permeabilità di un canale ionico.

L'effetto di un farmaco si analizza costruendo un grafico che rappresenti l'entità della risposta in funzione del logaritmo della dose, ottenendo così la curva dose-risposta, che consente di determinare parametri farmacodinamici caratteristici, quali:

- l'efficacia, ovvero l'entità massima dell'effetto che un farmaco può indurre, in funzione del numero di complessi farmaco-recettore che si formano e dell'efficienza con cui il recettore attivato produce una risposta cellulare;
- la potenza, misura della quantità di farmaco necessaria per evocare una data risposta, in genere espressa come dose che provoca il 50 per cento della risposta massima [ED50];
- la pendenza della curva nella parte centrale, indice dell'entità nel cambiamento dell'effetto farmacologico al variare della dose somministrata.

2.1.3 Popolazione

Generalmente gli studi di fase I sono condotti su volontari sani: in oncologia, vista l'utilizzazione di

farmaci potenzialmente tossici, la sperimentazione non è fattibile sul volontario sano, ma è condotta su pazienti affetti da tumore che forniscono volontariamente il proprio consenso a partecipare ad una sperimentazione, in assenza di garanzie certe riguardo al possibile beneficio personale. È però da notare come, nel caso in cui in farmaco fosse provvisto di efficacia antitumorale, i partecipanti allo studio sarebbero i primi a beneficiarne.

Nel programmare gli studi di fase I valgono i principi generali dell'efficienza e della minimizzazione dei rischi per i pazienti inseriti, che mirano a definire con sufficiente precisione la dose raccomandata inserendo il numero minimo di pazienti. Poiché la valutazione dell'effetto antitumorale non costituisce l'obiettivo primario, non risulta necessario selezionare una popolazione omogenea per tipo di malattia o pazienti con malattia misurabile; è importante invece escludere pazienti con compromesse funzionalità d'organo, che possono essere più frequentemente soggetti a tossicità gravi. I criteri di selezione dei pazienti devono in ogni caso essere ben specificati nel protocollo di ricerca.

I partecipanti agli studi di fase I in oncologia devono quindi soddisfare i seguenti criteri di selezione:

- diagnosi istologica/citologica/clinica di tumore; generalmente sono ammessi diversi e vari stadi di malattia;
- in paziente non deve essere candidato ad una terapia standard che possa costituire una valida alternativa terapeutica;
- attesa di vita > 8-12 settimane;
- tempo libero da pregresse terapie sistemiche sufficientemente lungo, ad evitare che gli effetti tossici dei trattamenti precedenti influiscano sulla tollerabilità del nuovo trattamento;
- adeguata funzionalità renale, epatica e respiratoria, ad evitare rischi eccessivi per singoli pazienti, nonché difficoltà di interpretazione dei risultati;
- aver dato il proprio consenso scritto a partecipare allo studio.

In funzione dei farmaci in studio possono essere previsti altri criteri di eleggibilità e di esclusione.

2.1.4 Disegni sperimentali

Uno studio di fase I è tipicamente disegnato come uno studio a dosi scalari per la determinazione della MTD, che corrisponde alla dose più elevata associata ad un

accettabile livello di tossicità dose-limitante. Tale dose sarà poi ulteriormente valutata in studi successivi.

Il primo problema che si pone è rappresentato dalla scelta della dose iniziale che non deve risultare rischiosa ma anche non eccessivamente bassa. Se si sta studiando un nuovo composto, questa scelta deve essere basata sui risultati emersi dagli studi condotti su animali da laboratorio. Nel 1979, l'FDA Oncology Drugs Advisory Committee stabilì che gli studi preclinici condotti sul topo potessero definire la dose iniziale sicura per la sperimentazione degli agenti antineoplastici nell'uomo. Per i nuovi farmaci, la dose iniziale per gli studi sull'uomo (espressa in milligrammi per metro quadrato di superficie corporea) è stata stabilita essere 1/10 della dose letale per il 10 per cento dei topi (Mouse Equivalent Lethal Dose 10 per cento [MELD10]), se questa si dimostra esser non particolarmente tossica in specie più affini all'uomo.

Questo approccio si basa sul principio, valido per tutte le specie animali, della scala allometrica secondo cui la tossicità è in funzione del peso o della superficie corporea.

La verifica della sicurezza in una seconda specie animale, all'uomo più vicina, è ritenuta necessaria: negli USA vengono studiati i cani; in Europa, solitamente, i ratti.

Un secondo problema è rappresentato dalla scelta dello schema d'incremento della dose per i pazienti che entrano progressivamente nello studio, da effettuarsi in base a procedure definite a priori. In generale, l'aumento di dose è possibile solo dopo che è trascorso un periodo di tempo sufficientemente prolungato per osservare l'eventuale effetto tossico acuto nei pazienti inseriti al livello precedente; quando non si siano osservate tossicità dosi-limitanti a tale livello, si può passare al livello successivo.

Un aspetto critico della fase I è quello di trovare il giusto rapporto tra l'aumento di dose troppo veloce, con il conseguente rischio di esporre i pazienti a tossicità eccessive, e un aumento di dose troppo lento, che negherebbe ai pazienti l'opportunità di essere trattati a dosaggi potenzialmente efficaci e ritarderebbe in generale il completamento dello studio.

2.1.5 Farmaci non citotossici

La ricerca biologica ha permesso l'identificazione di nuove molecole provviste di effetto antiproliferativo che si differenzia in maniera sostanziale da quello della chemioterapia tradizionale.

La principale peculiarità dei nuovi farmaci biologici sta nel meccanismo di azione, poiché questi non agiscono direttamente sulla cellula o sulle sue strutture costitutive, ma indirettamente, attraverso meccanismi che ne regolano la crescita e l'aggressività biologica (agenti citostatici o non citotossici). Il differente meccanismo d'azione posseduto dai farmaci non citotossici porta a modificare l'approccio tradizionalmente utilizzato per lo sviluppo di un nuovo trattamento. Se, infatti, per i farmaci citotossici esiste nel complesso una correlazione dose-tossicità-risposta tale da giustificare la somministrazione delle dosi massime tollerate, nell'intento di ottenere il massimo risultato in senso terapeutico con il minore effetto tossico possibile, diverse segnalazioni della letteratura sembrano suggerire come per i farmaci non citotossici non valga la stessa correlazione (Fig. 4), il che prefigura sia la possibilità di utilizzare dosi biologicamente attive a dosaggi non

tossici, sia la mancata necessità di arrivare ad utilizzare le dosi massime tollerate per ottenere il migliore risultato terapeutico.

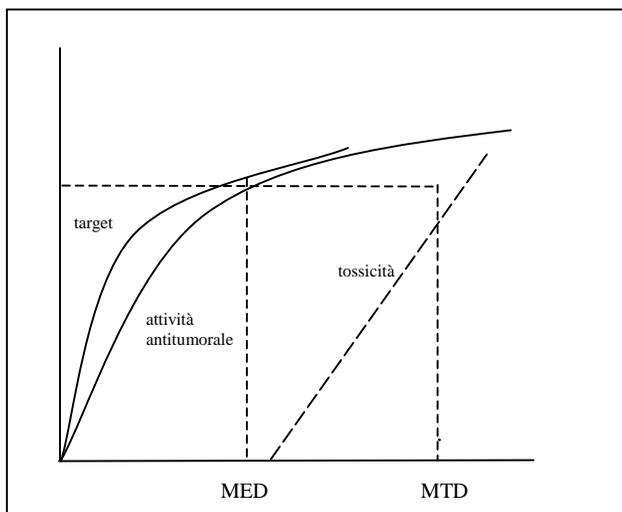


Fig. 4 Ipotetica relazione dose-tossicità effetto antitumorale di un farmaco citotossico. (Modificata da “Nanni O, Mariani L. Sperimentazione clinica in oncologia”[2])

Nel caso quindi di studi sui farmaci non citotossici, se l'effetto biologico non risultasse essere direttamente correlato né alla quantità di farmaco somministrata né all'entità della tossicità indotta, verrebbe a cadere il modello tradizionalmente adottato per gli studi di fase I così come precedentemente descritto. Il condizionale è tuttavia obbligatorio vista la scarsa esperienza tutt'oggi

disponibile in tale ambito. Sono due, infatti, le considerazioni che si possono fare a questo proposito:

- pur essendo preventivabile per i farmaci citostatici una diversa relazione dose-tossicità-risposta, non può probabilmente essere superato il modello di trattamento a dosi progressivamente crescenti per differenti coorti di pazienti, pur con un adeguamento del modello di arruolamento e in particolare privilegiando quelle procedure che permettono un incremento rapido dei dosaggi nelle prime fasi dello studio;
- oltre alla valutazione della tossicità associata ai diversi livelli di dose, andranno utilizzati parametri indicativi del grado d'interferenza che il trattamento esplica a livello biologico, ovvero capaci di rivelare, oltre alla tollerabilità, anche il verificarsi di un'adeguata risposta biologica. In modo particolare, non esistendo una dose limite alla quale tollerabilità e efficacia s'incontrano (secondariamente alla mancata correlazione dose-tossicità-risposta), andrà probabilmente definito a priori un parametro biologico, o un insieme di parametri, capaci di definire il limite cui fare convergere in termini di compromesso ottimale sia l'attività che la tollerabilità.

Si apre così un capitolo assolutamente nuovo nella storia delle sperimentazioni in oncologia; da un lato, infatti, la definizione della risposta non può più basarsi sui criteri tradizionali di attività (numero delle risposte), ma richiede una definizione di risposta basata su criteri biologici definiti a priori; dall'altro, si potrebbe venire a creare la condizione in cui una dose biologicamente attiva sia selezionata ben prima di raggiungere la dose massima tollerata.

2.2 FASE II

Questa fase è considerata il momento di partenza per gli studi che mirano a esplorare l'indice terapeutico, in altre parole l'effetto terapeutico e la sicurezza a breve termine sull'uomo; pertanto, molti degli studi di tipo "terapeutico esplorativo" rientrano in questa fase.

Gli studi di fase II vanno intesi nel loro complesso come un processo di *screening*, utile per scartare farmaci non promettenti perché poco attivi o, viceversa, per avviare a nuovi studi di più ampie dimensioni soltanto quei farmaci che si dimostrino sufficientemente attivi e quindi potenzialmente efficaci. Per un farmaco citotossico ci si

attende che l'attività antitumorale si espliciti come induzione della morte della cellula neoplastica attraverso un danno irreversibile alle strutture costitutive cellulari; questa consente una distinzione tra cellule "sensibili" al danno citotossico (sono le cellule che muoiono per il danno indotto) e cellule "resistenti" (sono sia le cellule in grado di correggere in danno indotto dal farmaco sia quelle che presentano costituzionalmente caratteristiche biologiche che le rendono capaci di proliferare pur in presenza dell'agente citotossico).

Sulla base delle caratteristiche costitutive del meccanismo d'azione del farmaco citotossico, la valutazione clinica della malattia e dell'effetto antitumorale di un farmaco è stata tradizionalmente effettuata attraverso una valutazione dimensionale. In modo particolare, la malattia tumorale è tipicamente classificata come misurabile, valutabile e non valutabile, mentre la risposta è definita come risposta completa, risposta parziale, malattia stabile o progressione di malattia. Data l'estrema rarità di una regressione tumorale di tipo spontaneo, è giustificato ipotizzare che la risposta che si è eventualmente verificata possa essere solo la conseguenza di una modifica indotta dall'attività

citotossica del farmaco. Tale fenomeno rende possibile la programmazione di studi sull'attività di un farmaco antitumorale in assenza di un ben definito gruppo di controllo. Si fa notare che, al contrario, uno studio controllato risulta necessario quando si utilizzano indicatori che possono modificarsi spontaneamente nel corso del tempo, in senso migliorativo o peggiorativo (per esempio, pressione arteriosa come indicatore di attività di un diuretico o i livelli di glicemia per un antidiabetico orale).

Gli studi di fase II forniscono solo informazioni preliminari sull'attività del trattamento e non producono conoscenze definitive sull'efficacia clinica dello stesso. Si assume che se un agente citotossico non è in grado di produrre una sufficiente risposta obiettiva (così si definisce la riduzione volumetrica del tumore), non sia ipotizzabile che lo stesso agente possa prolungare la sopravvivenza del paziente. A questo punto è utile sottolineare la differenza tra il concetto di attività e quello di efficacia.

		Indicatore
Attività	capacità del trattamento di indurre le modificazioni della malattia grazie alle quali si presuppone che l'ammalato possa avere un beneficio	- risposta clinica - risposta biologica - tempo alla progressione
Efficacia	capacità del trattamento di indurre un beneficio clinico negli ammalati ai quali viene somministrato	- sopravvivenza - qualità di vita

Tab. 1 Indicatori di attività ed efficacia.
(Modificata da “Nanni O, Mariani L. Sperimentazione clinica in oncologia”[2])

In fase II sono possibili diverse opzioni nella scelta del disegno dello studio, oltre al caso dello studio non controllato: alcune prevedono controlli simultanei, altre confronti con uno *standard* esterno, altre ancora dosi scalari del farmaco per verificarne la relazione dose-risposta e per identificare in maniera più precisa la dose ottimale da proporre negli studi di fase III. In seguito a questo primo momento di valutazione dell'effetto terapeutico, è prassi comune condurre studi randomizzati per valutare efficacia e tollerabilità del trattamento sperimentale in una particolare indicazione terapeutica.

I metodi di seguito descritti sono stati originariamente proposti per farmaci, o combinazioni di farmaci, caratterizzati da attività citotossica. Questi disegni possono essere inadeguati in altre situazioni: per esempio, quando si stanno studiando farmaci con effetto citostatici, quando s'intenda valutare se un farmaco è in grado di ridurre gli effetti collaterali di un chemioterapico, o si voglia definire l'attività di una combinazione radioterapia con un farmaco radiosensibilizzante. In questi casi, prima della loro applicazione, occorre verificare attentamente se i disegni e le metodologie di seguito descritti si adattano a questi particolari ambiti.

Gli studi di fase II, a differenza di quelli di fase I, prevedono il reclutamento di pazienti omogenei per tipo di neoplasia e per stadio di malattia ed il monitoraggio nel tempo sotto stretto controllo (*follow-up*). Tra gli obiettivi secondari di questi studi fa parte anche l'ulteriore approfondimento delle conoscenze inerenti la farmacocinetica e farmacodinamica dello specifico prodotto, aspetto questo pressoché trasversale in tutte le fasi di ricerca sotto forma di analisi di tipo esplorativo su particolari sottogruppi di pazienti, i cui risultati dovranno

poi essere confermati in studi pianificati *ad hoc*. Occorre chiarire che ogni studio di fase II consente di determinare l'attività terapeutica di un composto (o di una combinazione di farmaci) quando somministrato alle dosi, tempi, per la via di somministrazione e nella particolare popolazione di pazienti previsti dal protocollo. Questo tipo di studio non può quindi fornire indicazioni estrapolabili a schemi di trattamento diversi (per dosi, sequenze, vie di somministrazione), ad altri tipi di neoplasie, né tanto meno stabilire se il nuovo farmaco è più attivo rispetto ai trattamenti di una convenzionale.

2.2.1 Obiettivi

Obiettivo primario di uno studio di fase II è valutare l'attività antitumorale in pazienti con uno specifico tipo di neoplasia.

Obiettivi secondari potrebbero essere:

- valutare la tollerabilità del trattamento, documentandone ulteriormente spettro e frequenza degli effetti tossici, specie in termini di tossicità cumulativa dopo un uso prolungato;
- individuare le possibili precauzioni per ridurre gli effetti tossici;

- ottenere ulteriori informazioni su farmacocinetica e farmacodinamica;
- valutare gli effetti su specifici bersagli molecolari (laddove tali bersagli sono noti).

2.2.2 Criteri di valutazione

2.2.2.1 Valutazione dell'attività antitumorale

La classica misura adottata negli studi di fase II come indicatore di attività del trattamento è la frequenza di risposte obiettive, tipicamente espressa in termini percentuali rispetto al numero totale di soggetti trattati. Occorre, pertanto, prevedere l'esecuzione di esami clinico-strumentali, al momento dell'inserimento del paziente in studio e nel corso del trattamento, che permettono la rivalutazione della malattia nella sua evoluzione temporale. Tale rivalutazione deve essere effettuata sulla base di criteri standardizzati, quali i criteri WHO e RECIST, che tratteremo ampiamente in seguito.

2.2.2.2 Valutazione della sicurezza

Tale valutazione si basa sulla rilevazione della frequenza con cui si manifestano effetti tossici nel trattamento. A tale scopo occorre prevedere l'esecuzione ripetuta nel corso dello studio di esami ematologici, biochimici e

clinici idonei a saggiare gli effetti del trattamento sui principali organi e apparati, nonché graduare tali effetti sintomatici utilizzando criteri standardizzati.

Altri indicatori previsti come secondari dal protocollo possono essere:

- durata della risposta;
- tempo libero da progressione, idoneo non solo a valutare un effetto citotossico ma anche un eventuale effetto citostatico che si traduca in un rallentamento della progressione di malattia;
- durata della sopravvivenza;
- farmacocinetica e farmacodinamica;
- modifiche indotte dal trattamento su marcatori biologici noti.

2.2.2.3 Valutazione della risposta obiettiva

Si rimanda ai criteri WHO e RECIST trattati successivamente.

2.2.3 Popolazione

Uno studio di fase II richiede, tipicamente, il reclutamento di pazienti affetti da uno specifico tipo di neoplasia nei quali, previo ottenimento del consenso informato, sia possibile valutare la risposta del tumore al

trattamento sperimentale. Sul piano etico, è da notare come i pazienti che fanno parte di uno studio di fase II, qualora il farmaco si dimostrasse attivo, sarebbero i primi a beneficiarne; a ciò si contrappone il rischio di andare incontro a effetti secondari non previsti, data la breve esperienza accumulata nell'uso del farmaco sull'uomo durante la precedente fase I.

Poiché la valutazione dell'effetto antitumorale costituisce l'obiettivo primario, risulta necessario reclutare una popolazione omogenea per tipo di malattia e con estensione della stessa tale per cui sia ottenibile la valutazione dell'attività del farmaco in termini di risposta volumetrica. Poiché non è possibile definire una risposta parziale per quei pazienti che presentano una malattia non misurabile, questi pazienti non potranno far parte di uno studio di fase II. Altro aspetto influente sulla valutazione dell'attività di un nuovo farmaco è rappresentato dalla selezione di pazienti che siano, verosimilmente, sensibili all'effetto, e per i quali il rapporto atteso attività/tossicità possa essere comunque positivo. Questa situazione viene ad essere favorita quando si inseriscano solo pazienti con il miglior *performance status* e con il minor numero di precedenti

terapie antineoplastiche, specialmente se di tipo chemioterapico. Aver eseguito precedenti terapie è un fattore estremamente importante e spesso da controllare con un'adeguata scelta dei criteri di selezione. I precedenti trattamenti possono infatti debilitare il paziente, in cui risulta impossibile poter somministrare la dose piena del nuovo farmaco. Inoltre, la mancata attività chemioterapica del nuovo agente in pazienti pretrattati, per il meccanismo delle resistenze crociate indotte dai precedenti farmaci, può non essere indicativa di una mancata attività e utilità clinica dello stesso agente in pazienti con malattia non sottoposta ad alcun trattamento pregresso. Per quanto riguarda il *performance status*, è possibile affermare che si tratta di una valutazione relativamente facile e veloce dello stato di validità di un paziente.

Nel caso di tumori intrinsecamente non chemiosensibili, per i quali le terapie *standard* offrono minimi benefici palliativi, gli studi di fase II possono essere condotti anche su pazienti non precedentemente trattati; per i tumori più chemiosensibili, quali il tumore della mammella, il linfoma di Hodgkin, il tumore a piccole cellule del polmone, dell'ovaio o quello del colon, è

preferibile condurre i primi studi di fase II su pazienti che abbiano già ricevuto il miglior trattamento standard fino ad un massimo di due linee di terapia (si parla in questo caso di fase IIa); solo successivamente, qualora emergano indicazioni favorevoli, è possibile programmare nuovi studi per saggiare in nuovo trattamento in seconda o anche in prima linea (fase IIb). Quali che siano le scelte specifiche, i criteri di selezione dei pazienti devono essere ben specificati nel protocollo di ricerca. Ricapitolando quanto precedentemente esposto, i criteri di selezione tipici negli studi oncologici di fase II sono:

- diagnosi istologica/citologica/clinica del tumore specificato nello studio;
- caratteristiche di malattia tali per cui sia possibile definire la risposta tumorale;
- in genere, un buon *performance status*;
- presenza di progressione di malattia dopo una terapia *standard*;
- ottenimento del consenso informato del paziente;
- aspettativa di vita > 3 mesi;
- assenza di gravi malattie concomitanti;

- paziente in grado di sottostare agli accertamenti clinici e strumentali previsti dal protocollo;
- tempo libero da pregressi trattamenti sistemici sufficiente ad evitare ripercussioni sul trattamento sperimentale in atto;
- adeguata funzionalità renale, epatica, cardiaca e respiratoria, da documentarsi sulla base dei principali esami di laboratorio.

In funzione delle specifiche caratteristiche dei farmaci in studio, possono essere eventualmente previsti anche altri criteri di eleggibilità o di esclusione.

2.2.4 Disegni

Gli studi di fase II sono generalmente “non controllati” e prevedono, quindi, l’inserimento di pazienti che ricevono tutti lo stesso trattamento; in alcuni casi possono essere disegnati studi randomizzati in aperto. Questi ultimi sono di estremo interesse nelle seguenti condizioni:

- quando si vogliono valutare diverse schedule di uno stesso farmaco;
- quando due o più farmaci, o combinazione di farmaci, si rendono simultaneamente disponibili per essere studiati sulla stessa popolazione;

- quando l'agente terapeutico in esame è l'analogo di un farmaco già validato.

Gli studi di fase II randomizzati devono essere visti come studi simultanei di due o più composti e non come studi di tipo comparativo, dato che nessun confronto formale viene effettuato tra l'attività dei composti. Il principale scopo per il quale si effettua la randomizzazione è quello di evitare che l'assegnazione del trattamento non sia casuale e che sia affetta da errori sistemici che il ricercatore potrebbe commettere in maniera consapevole o inconscia. Inoltre, la randomizzazione rende casuale la distribuzione dei fattori, noti e non noti, che potrebbero influenzare la risposta del paziente al trattamento (fattori confondenti).

Quando la fase II è condotta sull'analogo di un farmaco già validato, lo studio randomizzato che preveda il confronto con il composto capostipite (*parent compound*) permette di ridurre il rischio di un risultato falsamente negativo. Infatti, un risultato scadente, ma simile per entrambi i composti, sarebbe tale da non precludere la fase III, essendo indice di una sfavorevole selezione dei pazienti e non di inattività del trattamento.

Negli studi di fase II la dose del farmaco e lo schema di trattamento devono essere già stati sperimentati in un altro studio di fase II o in almeno uno di fase I. La durata del trattamento e i criteri di modifica delle dosi e dei tempi di somministrazione in funzione della tossicità devono essere ben definiti dal protocollo, per rendere omogeneo il comportamento dei ricercatori che partecipano alla sperimentazione. Infatti, se normalmente lo studio di fase I è condotto presso una singola istituzione, dato il particolare disegno dello studio, i pazienti inseriti nello studio di fase II possono afferire ad istituzioni diverse che dovranno esser coordinate da uno dei centri, detto centro coordinatore. Inoltre, per ottimizzare l'aderenza allo studio, tutti i ricercatori coinvolti devono scrupolosamente attenersi a quanto riportato nel protocollo di ricerca. Il protocollo costituisce quindi il documento in cui prevedere quanto più possibile le situazioni da fronteggiare nel corso dello studio e in cui fornire indicazioni sulle contromisure più idonee.

2.2.5 Farmaci non citotossici

In analogia a quanto discusso per gli studi di fase I, si possono fare alcune considerazioni riguardo al ruolo degli studi di fase II nella valutazione d'attività di una terapia mirata (*target oriented*). Mentre un farmaco citotossico determina la morte della cellula attraverso un danno irreversibile alle sue strutture costitutive, un farmaco non citotossico agisce interferendo con i processi di crescita e differenziazione della cellula tumorale e non attaccandone direttamente la struttura. Ne consegue che l'effetto è principalmente citostatico, pur non potendosi escludere anche un effetto citocida, per induzione della morte cellulare in seguito all'inibizione dello stimolo replicativo. Di conseguenza, il criterio dimensionale può risultare inadeguato o non sufficientemente sensibile nel cogliere l'attività del farmaco.

Le limitazioni sopra esposte della valutazione dimensionale come criterio di accertamento della risposta ad un trattamento con un farmaco non citotossico determinano una serie di considerazioni riguardo alla perdita di significato dei criteri classici di valutazione dell'efficacia di un trattamento oncologico

precedentemente descritti. Partendo, infatti, dal suddetto razionale biologico ed ipotizzando quale risultato possibile l'induzione di una "stazionarietà di malattia" (tradizionalmente ritenuta indicativa di mancata attività di un trattamento nei confronti di una determinata neoplasia), si rende inevitabilmente necessaria l'identificazione di nuovi parametri di valutazione della risposta, capaci di definire l'attività di una molecola (o una strategia di trattamento) con effetto stabilizzante su un determinato tipo di tumore.

Diverse sono le alternative possibili, in ragione del fatto che, al momento, non esiste accordo in letteratura, né esistono conoscenze sufficienti a consentire l'identificazione univoca di un particolare criterio di valutazione. A questo proposito, una prima distinzione potrebbe essere fatta tra criteri "clinici" e criteri "biologici". Riguardo ai primi, potrebbero essere assunti come criteri di risposta alcune valutazioni temporali (tempo alla progressione, sopravvivenza, numero di pazienti vivi o liberi da progressione nell'unità di tempo), mentre riguardo ai secondi potrebbero essere assunti a criterio di risposta parametri misurabili su campioni bioptici o su altro materiale biologico.

Riassumendo quanto detto precedentemente, si può notare come il modello classico dello studio di fase II male si adatti alla valutazione di attività delle nuove molecole non citotossiche: pur non potendosi escludere, infatti, un impatto di tali molecole sulla malattia in termini di riduzione dimensionale, nel complesso una stazionarietà della malattia sembrerebbe l'obiettivo biologicamente più ragionevole, anche se normalmente sarebbe considerato come segno di non attività. Questo aspetto ha importanza estrema e consente queste ulteriori considerazioni:

- la percentuale di risposta, assunta come indice di attività di una strategia terapeutica, definisce come indice di non attività la stazionarietà della malattia;
- il razionale biologico dell'impiego di molecole non citotossiche nel trattamento delle neoplasie pone la stazionarietà, intesa come blocco della crescita e invasione tissutale, quale obiettivo principale del trattamento;
- sulla base del meccanismo d'azione del farmaco non citotossico è possibile ipotizzare una stabilizzazione di malattia quale esito clinico del trattamento;

- i criteri di attività di un trattamento, così come tradizionalmente definiti in uno studio di fase II, non trovano riscontro nel razionale biologico per l'impiego dei farmaci non citotossici.

Questo apparente paradosso pone una serie di quesiti, per i quali non esiste a tutt'oggi una risposta univoca:

- la risposta clinica, intesa come risposta dimensionale (*response rate*), nella valutazione di attività delle molecole non citotossiche può essere sostituita con parametri clinici alternativi (tempo alla progressione, numero di pazienti liberi da progressione nell'unità di tempo)?
- la risposta clinica può essere sostituita da parametri biologici di risposta (valutazione su biopsie o con marcatori di crescita tumorale)?

Sulla base di queste considerazioni e sulla base di quanto detto in relazione agli studi di fase I, si potrebbe ipotizzare l'inserimento di una valutazione biologica di attività già all'interno degli studi di fase I (inserendo la valutazione farmacodinamica tra gli obiettivi di uno studio di fase I), eliminando contestualmente la necessità di eseguire uno studio di fase II, o alternativamente

modificandone il disegno con l'inserimento di altri indicatori quali il tempo di sopravvivenza.

2.3 FASE III

Una volta che gli studi esplorativi di fase II hanno evidenziato che un nuovo agente è sufficientemente attivo per una data patologia il passaggio logico successivo è quello di valutare se questo può portare un reale contributo nel trattamento della malattia. In altre parole, lo studio di fase III serve per capire se il nuovo farmaco, somministrato da solo o in combinazione con altri, è in grado di migliorare la terapia per il paziente affetto da una determinata patologia. Lo scopo primario di uno studio di fase III, la cui natura è di tipo comparativo, è quello di rilevare e quantificare una differenza clinicamente rilevante tra il nuovo trattamento, definito "sperimentale", e il controllo o il trattamento *standard*. Essendo i risultati degli studi di fase II, per loro natura, non sufficienti per dimostrare l'efficacia di un nuovo farmaco, gli studi di fase III necessitano di gruppi di pazienti più numerosi (e possibilmente diversificati) al fine di determinare con sufficiente precisione il rapporto

sicurezza/efficacia a breve e lungo termine, come pure di valutare il valore terapeutico assoluto e relativo del nuovo farmaco. Il reclutamento di un numero elevato di pazienti permette, inoltre, di indagare l'andamento e le caratteristiche delle più frequenti reazioni avverse e le specifiche caratteristiche del prodotto (per esempio, interazioni clinicamente rilevanti tra farmaci, fattori che inducono differenti risposte, quali età o altro). Il disegno sperimentale d'elezione dovrebbe essere preferibilmente doppio cieco randomizzato, ma sono accettabili anche altri disegni, a seconda delle caratteristiche del prodotto e della patologia in studio.

L'obiettivo ultimo di una sperimentazione clinica controllata è quello di fornire risultati il più possibile precisi e accurati e, soprattutto, trasferibili ad un'ampia popolazione di pazienti affetti dalla patologia oggetto di studio. In altre parole, interesse primario di uno studio di fase III è quello di estendere l'evidenza ricavata dai pazienti inseriti nello studio all'intera popolazione di pazienti, affetti dalla stessa patologia, che potranno presentarsi nella *routine* clinica (popolazione obiettivo). Ciò comporta il ricorso ad un ragionamento di tipo

inferenziale, i cui fondamenti si trovano nel calcolo delle probabilità e nelle tecniche statistiche.

Lo studio di fase III randomizzato rimane il *gold standard* della sperimentazione clinica e fornisce il più elevato livello di evidenza per la costruzione di linee guida per la pratica clinica.

Peraltro, gli studi comparativi possono essere di tre diverse tipologie:

1. studi controllati con inserimento di controlli storici;
2. studi controllati con controlli simultanei non randomizzati;
3. studi randomizzati.

1. Gli studi basati sull'utilizzo di controlli storici prevedono il confronto retrospettivo tra campione di pazienti che ricevono la nuova terapia e una serie di soggetti che in precedenza abbiano ricevuto la terapia *standard* (controlli storici). Tali studi sono soggetti ad alcuni vizi che possono inficiare i risultati: i gruppi a confronto possono risultare notevolmente diversi perché diversi possono essere stati i criteri di selezione, di stadiazione, di monitoraggio, di valutazione dell'efficacia, possono cioè essersi modificate nel tempo le condizioni ambientali. Nel corso degli anni è andato

umentando l'atteggiamento critico sulla validità dei controlli storici, anche se il ricorso a tali studi può essere appropriato in alcune circostanze: quando la nuova terapia sembra essere molto più promettente rispetto a qualsiasi altro trattamento competitivo oppure quando l'incidenza del tumore è molto rara e la prognosi particolarmente infausta. Oggi queste condizioni sono eccezionali grazie al progredire degli strumenti diagnostici e terapeutici, che rende i miglioramenti attesi (e quindi le differenze tra gruppi) di entità limitata.

2. Quando i ricercatori intendono impostare una ricerca di tipo prospettico, per la quale siano riluttanti ad affidare l'assegnazione dei trattamenti alla casualità, si può fare ricorso ai controlli simultanei. Un esempio può essere dato da uno studio nel quale un gruppo di clinici (o strutture) trattano i pazienti da loro seguiti con la terapia sperimentale e un altro gruppo somministra il trattamento *standard*. È evidente che anche questo studio può essere soggetto a notevoli errori sistemici.

3. Lo studio clinico randomizzato, infine, rappresenta la massima applicazione possibile del disegno sperimentale scientifico tipico della ricerca di laboratorio, anche se con necessari adattamenti. Infatti, nella sperimentazione

“ideale” le unità sperimentali sono uguali tra loro, gli interventi applicati sono perfettamente riproducibili, lo strumento di misurazione è preciso e le condizioni ambientali esterne sono uniformi; nella realtà nelle sperimentazioni cliniche i pazienti non sono uguali tra loro, i trattamenti somministrati non sono riproducibili e non si dispone di uno strumento perfetto di misurazione del risultato, ma solo di indicatori caratterizzati da livelli di affidabilità più o meno elevati. Infine, le condizioni dell’ambiente esterno possono non essere uniformi. Il ricorso alla randomizzazione, se ben condotta, fa sì che la distribuzione nei gruppi a confronto di tutte le variabili che possono influenzare il risultato, conosciute e non, segua le leggi del caso. In tal modo si è autorizzati, come nell’esperimento condotto in laboratorio, ad applicare le tecniche statistiche, ad effettuare formali *test* statistici e ad imputare le eventuali differenze osservate tra i gruppi ai diversi effetti dei trattamenti.

Nell’ambito delle sperimentazioni cliniche di fase III, coesistono studi di diversa natura che, in funzione dello scopo, possono classificarsi come:

- studi di tipo esplicativo: sono molto vicini agli studi di fase II, avendo per obiettivo primario quello di

valutare la reale efficacia di un farmaco e i suoi meccanismi d'azione, in una ben definita popolazione, rispetto al trattamento *standard*: questo tipo di studio comporta una selezione molto restrittiva, un'approfondita caratterizzazione dei pazienti e un attento monitoraggio, sia a livello clinico che biologico, per meglio indagare i reali effetti del nuovo trattamento;

- studi di tipo pragmatico: sono molto più vicini alla pratica clinica, ed il loro scopo principale è quello di misurare l'effetto globale del trattamento su larga scala, valutando, oltre alla reale efficacia del farmaco, anche la sua accettabilità da parte del paziente e la facilità di somministrazione; per questo motivo lo studio può essere condotto a livello multicentrico, prevedendo una minore attenzione ai meccanismi e agli effetti biologici, ma cercando di rispecchiare, sia nel monitoraggio che nella selezione dei pazienti, la normale pratica clinica.

La suddivisione tra queste due tipologie di studio deve essere tenuta presente quando si redige il protocollo, in particolare quando si definiscono i criteri di selezione e gli indicatori di risposta.

2.3.1 Obiettivi

L'obiettivo primario di uno studio di fase III è quello di valutare l'efficacia di un farmaco o di una combinazione di farmaci nel prolungare la sopravvivenza rispetto a:

- storia naturale della malattia: in questo caso il gruppo di controllo non riceverà alcun trattamento oppure riceverà *placebo*;
- miglior trattamento standard.

In genere, l'obiettivo è di stabilire se il nuovo trattamento è superiore nei confronti di quello convenzionale; vi sono però studi il cui scopo è quello di valutare se un nuovo trattamento è efficace almeno quanto quello *standard*, ma si caratterizza per un miglior rapporto costo/beneficio, per esempio in termini di qualità di vita (Quality of Life [QoL]). Sono, infatti, due i tipi di beneficio che il paziente può ricavare dal trattamento: una più lunga sopravvivenza o, anche in mancanza di questa, una migliore QoL.

In particolare, la valutazione della QoL diventa obiettivo prioritario quando si ipotizza che la differenza in termini di sopravvivenza tra i due trattamenti sia piccola, ma che la QoL sia tra di esse diseguale (per l'introduzione di

interventi più conservativi, chemioterapie di minore durata o caratterizzate da livelli inferiori di tossicità), oppure quando si ipotizzano differenze sia in termini di sopravvivenza che di QoL tra i trattamenti. In questo secondo caso, se il miglioramento della sopravvivenza è clinicamente importante, a costo però di un peggioramento temporaneo della QoL, occorre far ricorso a misure che combinino entrambi gli aspetti, come, per esempio, gli anni di vita aggiustati per la qualità (Quality-Adjusted Life Years [QALY]) o gli anni di vita senza sintomi e tossicità (Quality-Adjusted Time Without symptoms and toxicity [Q-TWIST]).

Gli obiettivi secondari possono essere:

- valutare la tollerabilità dei trattamenti a confronto documentando ulteriormente lo spettro e la frequenza degli effetti tossici, con particolare attenzione alla tossicità cumulativa;
- valutare l'impatto sulla QoL (quando non prevista come obiettivo primario);
- valutare la frequenza e la durata della risposta obiettiva su un numero elevato di pazienti.

2.3.2 Criteri di valutazione

Per la valutazione dell'efficacia, in oncologia, gli indicatori più frequentemente utilizzati sono:

- sopravvivenza globale (Overall Survival [OS]);
- sopravvivenza causa specifica;
- sopravvivenza libera da malattia (Disease Free Survival [DFS]);
- sopravvivenza libera da qualunque evento (Event Free Survival [EFS]);
- sopravvivenza libera da progressione (Progression Free Survival [PFS]);
- tempo alla progressione (Time To Progression [TTP]).

Tra questi, la sopravvivenza globale costituisce l'indicatore più semplice e affidabile, indicando la probabilità di sopravvivenza nel tempo, indipendentemente dallo stato di malattia.

La valutazione statistica dei suddetti indicatori richiede l'uso di tecniche particolari, dette di analisi della sopravvivenza. Per la loro applicazione, è necessario innanzitutto stabilire una data di inizio dell'osservazione del paziente, una di termine, e utilizzare una variabile di stato che indichi se nell'arco di tempo compreso tra le

due date l'evento di interesse si è verificato o meno: in questo secondo caso si parla di troncamento o censorizzazione.

Negli studi di fase III randomizzati il periodo di osservazione parte sempre dalla data di randomizzazione e termina al verificarsi di uno specifico evento, facente parte di una lista di possibili eventi, da indicare chiaramente nel protocollo o in sede di presentazione dei risultati.

I tipi di eventi da considerare dipendono dalla scelta dell'indicatore oggetto di studio. Nell'analisi della sopravvivenza globale, l'evento di interesse è la morte del paziente. Se il soggetto risulta ancora vivente all'ultima visita di *follow-up*, il suo periodo di osservazione viene troncato (*censored*) alla data corrispondente. Nel caso della sopravvivenza causa-specifica, le morti dovute al tumore sono considerate come evento, mentre quelle dovute ad altre cause comportano il troncamento del periodo di osservazione. Approcci alternativi sono l'analisi delle diverse cause di morte nel contesto dei rischi competitivi o l'analisi della sopravvivenza relativa.

Negli studi di terapia adiuvante, condotti su pazienti clinicamente liberi da malattia, perché preventivamente trattati in modo radicale, ma con un certo rischio di ripresa, ha importanza clinica conoscere, oltre alla probabilità di sopravvivenza, la probabilità di essere vivo e libero da malattia o da qualunque altro evento neoplastico importante. La scelta tra DFS, RFS, EFS, dipende dalla patologia esaminata e da quali sono gli eventi d'interesse.

PPF e TTP, infine, sono adottati negli studi condotti su pazienti con malattia avanzata; in entrambi i casi, l'evento è costituito dalla progressione della malattia, da definirsi secondo i criteri WHO e RECIST. I tempi di osservazione per i pazienti ancora in remissione o in stabilità di malattia vengono troncati alla data dell'ultima rivalutazione clinico-strumentale di malattia. PFS indica la probabilità di essere libero da progressione in funzione del tempo di *follow-up*, mentre TTP indica l'intervallo di tempo necessario per osservare una certa percentuale di progressioni tra i pazienti che mostrano tale evento.

2.3.3 Popolazione

Negli studi randomizzati di fase III la scelta della tipologia di pazienti da inserire deve essere guidata dal principio dell'incertezza o da quello della mancanza di informazione. Secondo il primo principio, si deve offrire la possibilità di partecipare solo a quei pazienti per i quali il medico è indeciso su quale possa essere il miglior trattamento da somministrare tra quello sperimentale e quello *standard*, o tra varie alternative disponibili. In base al secondo principio, il medico, pur preferendo un dato trattamento per quel particolare paziente, è consapevole che un collega, nella stessa condizione, potrebbe preferirne un altro. Esiste in altre parole incertezza a livello di comunità scientifica.

In questa fase della ricerca si presenta spesso la necessità di un compromesso tra la fattibilità dello studio e la sua precisione. I criteri di eleggibilità e di esclusione devono quindi essere tali da:

- inserire nello studio un campione il più omogeneo possibili, per riprodurre le condizioni di laboratorio, nel quale le unità sperimentali sono uguali tra loro, e per

assicurarsi una buona precisione della stima dell'efficacia;

- limitare nel contempo le restrizioni, al fine di favorire la fattibilità dello studio e di porre le basi per la generalizzazione dei risultati.

Il bilanciamento tra queste due spinte contrapposte deve portare ad una garanzia che il campione di pazienti inseriti nello studio sia rappresentativo della popolazione alla quale potranno essere applicati i risultati della ricerca, ma anche abbastanza omogeneo (e numeroso) per far emergere le potenzialità della terapia in esame.

I concetti di rappresentatività e di generalizzabilità sono essenziali ai fini del trasferimento dei risultati sperimentali alla pratica clinica.

I criteri di eleggibilità, la cui scelta è legata alla tipologia della ricerca (approccio esplicativo o studio pragmatico), possono riguardare:

- il paziente: fattori quali età e/o *performance status*, la presenza o assenza di patologie o condizioni che potrebbero condizionare la prognosi e l'applicabilità dei trattamenti o rendere non etico l'inserimento del paziente, pregressa e/o concomitante assunzione di

farmaci, valutazioni biofunzionali, presumibile aderenza (*compliance*) del paziente al trattamento e *follow-up*;

- la malattia: fattori quali conferma diagnostica e stadiazione, caratteristiche cliniche, biologiche o di altro tipo che possono condizionare la prognosi (fattori predittivi); si raccomanda, a tal proposito, di prestare particolare attenzione alle differenze tra fattore prognostico e fattore predittivo.

Chiaramente alcuni criteri presumono la conoscenza di informazioni che devono essere acquisite prima di inserire il paziente nello studio: pertanto, tra le indagini clinico-strumentali e di laboratorio previste dal protocollo, devono esser incluse anche quelle che servono per accertare i criteri di eleggibilità.

2.3.4 Randomizzazione

Quando lo studio di fase III è randomizzato, i pazienti giudicati eleggibili perché rispondenti a tutti i criteri di selezione previsti dal protocollo, previo ottenimento del consenso informato scritto, sono assegnati ad uno dei bracci di trattamento previsti mediante la tecnica della “randomizzazione”. Questo termine si riferisce ad un meccanismo casuale (non soggetto alla scelta del

ricercatore o del paziente) per assegnare i trattamenti in studio alle unità sperimentali. In questo modo, la decisione su come trattare il paziente con uno dei trattamenti previsti non viene ad essere influenzata né dalle caratteristiche del tumore, né da quelle del paziente come tale. Lo scopo della randomizzazione quello di evitare lo sbilanciamento dei gruppi per effetto di una diversa selezione dei pazienti (*selection bias*), e in generale di fare in modo che la distribuzione di tutte le variabili (note e non note) che possono influenzare l'andamento dei risultati nei gruppi messi a confronto segua le leggi del caso, quali necessario presupposto per applicare le leggi della statistica in fase di analisi. L'eventuale disparità tra i risultati osservati nei diversi bracci dello studio potrà in tal modo essere attribuita all'effetto differenziale dei trattamenti, senza essere distorta da eventuali differenze di composizione iniziale dei gruppi o da altri fattori di distorsione.

Affinché la randomizzazione sia efficace, è necessario che sia:

- imprevedibile: il personale che effettua il reclutamento nello studio non deve essere a conoscenza

del trattamento cui il paziente sarà sottoposto prima di deciderne l'inclusione;

- verificabile: deve esistere la possibilità di una verifica oggettiva per controllare se la randomizzazione sia stata svolta in modo regolare.

Per garantire il primo dei requisiti, è necessario che il processo non sia, direttamente o indirettamente, sotto il controllo del medico sperimentatore, facendo in modo che la lista di randomizzazione sia inaccessibile allo stesso e che sia gestita da personale approssimativamente incaricato.

La natura stessa del processo di randomizzazione non esclude, nonostante quanto sopra discusso, la possibilità di uno sbilanciamento casuale dei gruppi a confronto per caratteristiche iniziali influenti sulla risposta al trattamento. Questo fenomeno, più probabile nel caso di studi di piccole dimensioni (<100 casi complessivamente), può essere prevenuto stratificando la randomizzazione rispetto ad uno o più fattori di maggiore importanza.

Per quanto riguarda le tecniche di randomizzazione, esistono diverse possibilità:

- randomizzazione a sequenza fissa, nella quale la sequenza delle assegnazioni è predeterminata, ovvero definita prima dell'avvio dello studio e non più modificabile; a sua volta, tale tipo di randomizzazione può essere:

1. semplice (quando non esiste alcun vincolo sul bilanciamento numerico dei gruppi),

2. a blocchi (quando esiste un vincolo sul bilanciamento numerico dei gruppi ogni n pazienti reclutati,

3. stratificata (quando si utilizza una lista bilanciata distinta per ogni strato in cui è suddiviso il campione)

- randomizzazione adattata (*minimization technique*), nella quale la sequenza delle assegnazioni è determinata “dinamicamente” nel corso dello studio con particolari algoritmi che permettono di mantenere un bilanciamento tra i gruppi non solo numerico, ma anche per composizione in termini di caratteristiche prognostiche.

2.3.5 Cecità-Placebo

2.3.5.1 Cecità

La cecità in uno studio randomizzato consiste nella non conoscenza, da parte dello sperimentatore e/o del paziente, del trattamento in corso. Esistono due diverse tipologie di cecità:

- doppio cieco; rappresenta il metodo più rigoroso per valutare l'efficacia del trattamento e consiste nel somministrare i farmaci, assegnandoli casualmente, senza che né il paziente, né il medico ricercatore sappiano se si tratta di quello sperimentale o del controllo (*placebo* o trattamento *standard*);
- singolo cieco; quando solo il paziente è tenuto all'oscuro del tipo di trattamento.

In assenza di cecità, ovvero quando sia il medico che il paziente conoscono il tipo di trattamento somministrato, si parla di studio in aperto (*open*).

La cecità ha lo scopo di eliminare le possibili fonti di interferenza sulla valutazione sia dell'efficacia sia della tollerabilità dei trattamenti, per effetto delle aspettative del paziente e/o dello sperimentatore. Un paziente che sa di essere trattato con un nuovo farmaco potrebbe mostrare un atteggiamento ottimistico, con conseguente

sovrastima degli effetti terapeutici e sottostima degli effetti indesiderati su base psicologica; il paziente consapevole di ricevere il trattamento *standard* potrebbe invece reagire nel senso opposto. D'altra parte può esistere anche l'atteggiamento psicologico opposto, per il quale alcuni pazienti possono sentirsi più rassicurati se trattati con una terapia *standard* (effetto *placebo*).

Il medico stesso, nel curare il paziente, può mostrarsi più cauto e scrupoloso nel valutare gli effetti indesiderati del farmaco sperimentale rispetto a quello che usa nella routine: avendo facoltà di modificare i dosaggi, di prescrivere terapie supplementari, di richiedere ulteriori esami, un diverso atteggiamento verso i due trattamenti potrebbe influenzare l'esito dello studio.

Il medico sperimentatore, a volte, è anche medico valutatore del risultato finale, ciò implica che, quando gli indicatori di efficacia previsti in uno studio di fase III non sono di natura rigorosamente oggettiva, la loro misura può essere influenzata dalla conoscenza del trattamento erogato.

2.3.5.2 *Placebo*

In alcune circostanze non esiste alcuna terapia *standard* efficace; in tal caso, in una sperimentazione clinica

randomizzata, il braccio di controllo sarà caratterizzato dal “non trattamento”. Nel condurre uno studio di questo tipo uno dei maggiori pericoli è quello di non capire se l’eventuale beneficio evidenziato nel braccio sperimentale sia effettivamente dovuto all’efficacia della terapia, e non piuttosto a meccanismi psicologici associati al trattamento (effetto *placebo*). Per ovviare a questo inconveniente, è stato introdotto l’accorgimento di usare come controllo un *placebo*, vale a dire un preparato sprovvisto di attività farmacologica intrinseca.

Tipicamente, il ricorso al *placebo* avviene quando si stanno sperimentando terapie orali; in questo caso il *placebo* sarà costituito da compresse esteriormente identiche al farmaco sperimentale, non contenenti però il principio attivo ma solo gli eccipienti.

L’uso del *placebo* è valido e opportuno quando si quantificano gli effetti terapeutici attraverso indicatori di tipo soggettivo (sintomi legati alla malattia o alla tossicità dei trattamenti, valutazioni sulla qualità di vita); sono meno adatti nel campo dei trattamenti antitumorali, visto che in questo caso sono in genere utilizzati indicatori oggettivi.

Gli studi terapeutici in ambito oncologico adottano più comunemente disegni randomizzati in aperto per una molteplicità di motivi:

- esiste quasi sempre un trattamento *standard*, per cui solo raramente è giustificata l'assenza di terapia nel braccio di controllo;
- le terapie a confronto possono presentare molti elementi di diversificazione, quali la via (orale, endovenosa) e la durata di somministrazione (endovena di 30 minuti, infusione continua), la periodicità (ogni 21, ogni 28 giorni) e il numero di cicli (6 verso 8); le differenze aumentano quando si confrontano combinazioni di farmaci. Tuttavia, se serve impostare lo studio in doppio cieco in presenza di diverse modalità di somministrazione dei farmaci a confronto (per esempio, orale verso intramuscolo) si può creare per ognuna delle due terapie il corrispondente *placebo (double dummy)*; i pazienti inseriti nello studio riceveranno entrambi i trattamenti, di cui uno solo nella forma attiva;
- quando si confrontano modalità di trattamento diverse: per esempio, una combinazione radioterapia e chemioterapia verso la sola chemioterapia.

Ma oltre a queste circostanze, che rendono non etica e spesso impraticabile la doppia cecità, la principale giustificazione per non adottarla è rappresentata dal fatto di disporre di criteri di valutazione oggettivi, quali la mortalità, che come tali non possono essere influenzati dalla conoscenza del trattamento assunto e dai fenomeni che ne conseguono.

2.3.6 Disegni

Molteplici sono i tipi di disegno dello studio generalmente adottabili:

1. il disegno sperimentale randomizzato più semplice è quello a due gruppi paralleli, uno che riceve la terapia sperimentale e uno il trattamento di controllo (terapia *standard*, *placebo* o la sola osservazione);
2. il disegno fattoriale, mediante il quale è possibile effettuare due o più confronti terapeutici diversi nella stessa ricerca, senza aumentare il numero totale dei pazienti. Si attua quando le terapie a confronto hanno meccanismi d'azione diversi e che non interferiscono tra loro;
3. il disegno *cross over* dove ogni partecipante è controllo di se stesso. Nella formulazione più semplice,

tale disegno prevede che ogni paziente venga sottoposto a entrambi i trattamenti a confronto in successione, secondo un ordine casuale assegnabile con una procedura di randomizzazione.

2.3.7 Farmaci non citotossici

Come in precedenza evidenziato, lo studio dei farmaci non citotossici, in relazione alle loro diverse conseguenze biologiche rispetto ai farmaci citotossici, rende necessario modificare o quanto meno adattare il disegno degli studi di fase I e II. Questo non avviene per gli studi di fase III, in cui si valuta l'impatto della terapia sul decorso clinico della malattia, basandosi su indicatori correlati alla natura stessa della malattia, piuttosto che ai meccanismi d'azione del trattamento.

Ne consegue che anche per questa classe di farmaci la sopravvivenza o le misure di qualità della vita sono da considerare come i principali criteri di valutazione da adottare in fase III per valutare il beneficio terapeutico. Nella definizione dei criteri di inclusione dei pazienti, particolare attenzione dovrà essere posta nel verificare, mediante opportune determinazioni biologiche, che il

paziente esprima il bersaglio molecolare verso cui il farmaco è diretto.

2.4 FASE IV

Gli studi clinici dalla fase I alla fase III richiedono un numero di pazienti che va da qualche decina a qualche centinaio di individui (raramente si superano le poche migliaia di casi sull'insieme degli studi condotti). Durante queste fasi si è in grado di rilevare principalmente gli effetti avversi più comuni. Trattando non più di 3000-4000 individui, si ha infatti una buona probabilità (>95%) di rilevare solo quegli eventi che hanno un'incidenza $>1/1000$. Anche nel caso in cui un evento raro si manifestasse nel corso delle fasi I-III, solo la disponibilità di una casistica molto più ampia potrebbe permettere di quantificarne l'incidenza con precisione.

Inoltre, gli studi delle prime III fasi prevedono il reclutamento dei pazienti selezionati e periodi di *follow-up* relativamente brevi. Ciò impedisce di rilevare reazioni avverse caratterizzate da una lunga latenza, o che possono manifestarsi solo dopo un uso prolungato del farmaco, oppure derivanti dalla comorbidità o dalle

interazioni con altri farmaci. Tali rischi possono emergere solo quando l'uso del farmaco avviene su larga scala in pazienti non soggetti a fenomeni di selezione. La fase IV avviene in questo tipo di contesto, e si può basare su studi sia sperimentali che osservazionali condotti nell'ambito della pratica clinica corrente dopo l'immissione in commercio del farmaco (*post-marketing*).

2.4.1 Obiettivi

Rientrano nella fase IV gli studi condotti con l'obiettivo di valutare il rapporto rischio/beneficio e costo/beneficio di un trattamento nell'ambito della pratica clinica corrente, utilizzando pazienti caratterizzati dalla presenza delle previste indicazioni all'uso del farmaco. In particolare, gli studi di fase IV forniscono informazioni su:

- efficacia e tollerabilità del trattamento in popolazioni non selezionate;
- possibili interazioni con altri farmaci in commercio;
- impiego a lungo termine nel caso di terapie croniche;
- implicazioni farmaco-economiche;

- impatto sulla qualità di vita.

È in questa fase che si attua la farmacovigilanza, che si basa sulle segnalazioni spontanee delle reazioni avverse, note o impreviste. In ciò ha un ruolo chiave l'attenzione che tutto il personale sanitario deve porre nel rilevare e segnalare alle autorità sanitarie tali eventi, soprattutto quelli imprevisti e rari, al fine di pervenire a una loro pronta individuazione e all'adozione di appropriate contromisure. Il Ministero della Salute e l'EMA (European Medicines Agency) pubblicano regolarmente informazioni di farmacovigilanza per i farmaci disponibili in commercio.

2.4.2 Disegno

Rispetto agli studi di fase I-III, il disegno degli studi di fase IV richiede un approccio più flessibile e diversificato. Tali studi tipicamente coinvolgono coorti di pazienti seguiti nel tempo e si basano su disegni di tipo osservazionale o non interventistico.

Il Ministero della Salute definisce “sperimentazione non interventistica lo studio centrato sui problemi e patologie nel cui ambito i medicinali sono prescritti nel modo consueto conformemente alle condizioni fissate

nell'autorizzazione all'immissione in commercio.”
L'inclusione del paziente in una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo dal protocollo in sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica, e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quello di includere il paziente nello studio.

La metodologia degli studi osservazionali è quella propria del campo dell'epidemiologia; è possibile individuare in particolare tre diversi tipi di approccio:

- studi di coorte, prospettici o retrospettivi: i soggetti reclutati si caratterizzano per la presenza o assenza anamnestica di un'esposizione, e sono seguiti per un tempo sufficiente per rilevarne le eventuali conseguenze;
- studi caso-controllo: si seleziona un gruppo di soggetti che abbiano manifestato l'evento di interesse (casi) e un gruppo di confronto idoneo (controlli); si valuta poi nella storia antecedente del soggetto la presenza delle esposizioni di interesse e se ne confronta la frequenza nei casi rispetto ai controlli; gli studi di questo tipo sono tipicamente retrospettivi; a volte, tuttavia, vengono inseriti all'interno di uno studio

longitudinale (studi *nested case-control*), considerando come casi i soggetti che abbiano sviluppato l'evento nel corso del *follow-up*, e come controlli un campione dei restanti soggetti;

- studi trasversali: si raccoglie un campione di soggetti e li si valuta per la presenza di varie caratteristiche, di cui poi si analizzerà l'associazione reciproca.

Il termine di esposizione in questo contesto ha un'accezione generale, potendo riferirsi a una malattia, un trattamento, particolari abitudini di vita, presenza di un fattore ipoteticamente prognostico o predittivo in risposta. Per esito, conseguenza o più genericamente evento si intende un effetto a lungo termine direttamente indotto da un trattamento (benefici, eventi avversi, costi) o legato alla patologia sottostante. La scelta del tipo di studio dipende dalla tipologia e frequenza delle esposizioni e degli eventi conseguenti.

Nell'ambito della ricerca terapeutica, gli studi osservazionali non servono a dimostrare l'efficacia di un trattamento (del resto già nota al termine della fase III) e certo non hanno il rigore metodologico degli studi sperimentali nel dimostrare associazioni causali, se non

in casi particolari. Tali studi sono ugualmente importanti nel corso del processo conoscitivo perché possono permettere di:

- evidenziare gli eventi avversi “rari”;
- monitorare gli esiti assistenziali sotto il profilo costo/beneficio;
- generare nuove ipotesi di studio;
- valutare qualitativamente il livello assistenziale.

Nella pianificazione degli studi è necessario seguire lo stesso percorso che caratterizza le altre fasi. In particolare devono essere rigorosamente definiti:

- il razionale;
- gli obiettivi;
- le modalità di reclutamento della casistica;
- i criteri di valutazione e interpretazione dei risultati;
- le analisi statistiche previste;
- gli aspetti economici oggetto di indagine;
- le procedure per l’eventuale richiesta del consenso del paziente a partecipare allo studio.

3. Tecniche di imaging

Nel campo della sperimentazione clinica di nuovi farmaci oncologici le tecniche d'*imaging* danno un importante contributo per quanto riguarda la valutazione della risposta.

La valutazione oggettiva della risposta ai trattamenti farmacologici antitumorali viene effettuata registrando le variazioni dimensionali a cui le lesioni neoplastiche vanno incontro [4].

La risposta tumorale alla somministrazione di agenti antitumorali viene valutata per almeno tre scopi differenti:

1. La risposta tumorale come prospettico punto finale in studi clinici precoci: si usa la risposta tumorale oggettiva per determinare se il farmaco o regimi farmacologici dimostrano risultati sufficientemente incoraggianti per proseguire con ulteriori *test*. Questi studi sono tipicamente studi clinici di fase II e il farmaco viene usato nel preciso contesto in cui le linee guida sono state sviluppate.

2. La risposta tumorale come prospettico punto finale in studi clinici più definitivi, progettati per stimare il beneficio in specifiche coorti di pazienti. Spesso sono studi comparativi randomizzati o di comparazione a singolo braccio di combinazioni di agenti con controllo storico dei soggetti. In questo contesto la risposta oggettiva tumorale è usata come surrogato di un punto finale per altre misure di beneficio clinico incluso il tempo libero dall'evento e il controllo dei sintomi.

3. La risposta tumorale come guida nella decisione se continuare o meno la terapia attuale.

3.1 LA RISPOSTA CHE SI OTTIENE IN STUDI NON CONTROLLATI COME GUIDA PER TEST SUCCESSIVI DI UNA NUOVA TERAPIA

- La percentuale di risposta osservata è spesso usata in studi a singolo braccio come *screening* di nuovi farmaci antitumorali a cui far seguire nuovi *test*.

- L'utilizzo della percentuale di risposta in questo senso non implica di assumere i benefici terapeutici di tali risposte ma piuttosto implica un qualche grado di attività biologica antitumorale dell'agente studiato.

- Per alcuni tipi di farmaci (citotossici, ormoni) l'esperienza ha dimostrato che la risposta oggettiva antitumorale è stata osservata a una velocità più alta di quanto ci si sarebbe aspettati spontaneamente, e questo può essere utile in agenti antitumorali selezionati in studi successivi.
- Un nuovo agente che raggiunge una percentuale di risposta determinata a priori sufficientemente interessante in alcuni *test* può non provare di essere un trattamento efficace di malattia in studi successivi randomizzati di fase III.
- Questi studi possono essere un primo passo economico e efficiente per la valutazione iniziale dell'attività di un nuovo farmaco anche se resta comunque utile in molti casi eseguire un secondo piccolo studio di conferma prima di avviare la fase III.
- Talvolta nuovi approcci sono stati studiati in studi randomizzati di fase II che anche se non adeguati a confrontare due bracci, avevano l'obiettivo di identificare uno o più bracci per ulteriori *test*.

3.2 LA RISPOSTA CHE SI OTTIENE IN STUDI CLINICI COME SURROGATO DI EFFETTO PALLIATIVO

- in studi clinici non randomizzati:
 - l'unica circostanza in cui una risposta oggettiva in uno studio non randomizzati permette un'incerta assunzione di effetti palliativi è quando esiste un confronto reale o suggerito con serie storiche di pazienti simili.
- in studi randomizzati:
 - la percentuale di risposta osservata non dovrebbe essere il solo e maggiore punto finale.
 - Lo studio dovrebbe essere grande abbastanza in modo che le differenze di risposta in percentuale possano essere convalidate dall'associazione con punti finali più definitivi come: benefici terapeutici, sopravvivenza, sopravvivenza senza progressione di malattia, riduzione dei sintomi, miglioramento della qualità di vita.[4]

3.3 LA RISPOSTA CHE SI OTTIENE NELLA PRATICA CLINICA GIORNALIERA IN ONCOLOGIA.

La valutazione della risposta tumorale nella pratica clinica giornaliera in oncologia può non essere eseguita in accordo con criteri predefiniti. Questa può, piuttosto, essere basata su un giudizio medico soggettivo dei risultati di esami clinici e di laboratorio che vengono usati per valutare il beneficio del trattamento per il paziente. I criteri RECIST non sono necessariamente applicabili o completi in questo contesto. Può essere più appropriato fare una distinzione tra miglioramento clinico e risposta oggettiva del tumore nella gestione del paziente nella *routine* fuori dal contesto degli studi clinici. [7]

3.4 CRITERI DI VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA

Fin dagli anni Sessanta sono stati proposti ed utilizzati diversi criteri per descrivere la risposta tumorale alle terapie mediche [5], rendendo difficile il confronto tra

l'efficacia dei diversi farmaci. Pertanto, spinta della necessità di avere dei parametri di giudizio comuni ed uniformi, la World Health Organization (WHO) nel 1979 ha pubblicato delle linee guida per la valutazione dei risultati dei trattamenti antitumorali, basate sulla misurazione bidimensionale delle lesioni e sulla definizione di quattro categorie di risposta:

- 1) risposta completa (RC),**
- 2) risposta parziale (RP),**
- 3) malattia stabile (MS),**
- 4) progressione di malattia (PM) [6].**

La presenza di alcune problematiche rimaste insolte, nonché lo sviluppo di nuove tecnologie in ambito radiologico hanno spinto la comunità scientifica a creare nel 1994 un nuovo gruppo di lavoro denominato Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST), che, pur mantenendo la suddivisione in 4 categorie di risposta, ha proposto una semplificazione dei criteri WHO mediante l'adozione di un modello di misurazione unidimensionale [7].

Queste ultime linee guida vengono oggi comunemente impiegate nella pratica clinica oncologica e negli studi clinici volti a valutare l'efficacia di nuovi trattamenti

farmacologici. Tuttavia la presenza di alcuni problemi correlati ai metodi unidimensionale e bidimensionale, nonché la possibilità di ottenere accurate informazioni volumetriche tramite l'impiego di recenti tecniche di *imaging* hanno rinnovato l'interesse verso criteri di valutazione che prendono in considerazione anche la terza dimensione [8]. Inoltre, lo sviluppo e la diffusione di trattamenti ablativi eseguiti mediante guida radiologica hanno stimolato la ricerca di specifici parametri per stabilire l'efficacia di queste nuove procedure [9].

I dati morfologico-dimensionali forniti dalle indagini radiologiche possono essere integrati dalle informazioni ottenute mediante esami laboratoristici (marcatori tumorali) e studi funzionali medico-nucleari (Positron Emission Tomography -PET-). Recentemente si sono rese disponibili apparecchiature ibride TC-PET che permettono di fondere i dati forniti dalle due metodiche. [6,10]

Nella Tabella 2 vengono riassunte le principali caratteristiche dei criteri di misurazione delle lesioni.

Tab.2 Categorie di risposta al trattamento e tecniche di misurazione del tumore.

(Modificata da “Prasad SR, Jhaveri KS, Saini S, Hahn PF, *et al.* CT tumor measurement for therapeutic response assessment: comparison of unidimensional, bidimensional, and volumetric techniques - initial observations”. [8])

CATEGORIE	CRITERI BIDIMENSIONALI*	CRITERI UNIDIMENSIONALI†	CRITERI VOLUMETRICI‡
RISPOSTA COMPLETA	Scomparsa del tumore	Scomparsa del tumore	Scomparsa del tumore
RISPOSTA PARZIALE	Riduzione $\geq 50\%$ del prodotto crociato	Riduzione $>30\%$ del diametro	Riduzione $>65\%$ del volume
MALATTIA STABILE	Misura tra la risposta parziale e la progressione di malattia	Misura tra la risposta parziale e la progressione di malattia	Misura tra la risposta parziale e la progressione di malattia
PROGRESSIONE DI MALATTIA	Aumento $>25\%$ del prodotto crociato	Aumento $>20\%$ del diametro	Aumento $>44\%$ del volume

* basato sulle linee guida WHO. Il diametro massimo e il diametro perpendicolare maggiore vengono moltiplicati per ottenere il prodotto incrociato. In pazienti con lesioni multiple i prodotti incrociati individuale vengono sommati.

† basato sulle linee guida RECIST

‡ la somma dell'area tumorale di ciascuna sezione viene moltiplicata attraverso l'intervallo di ricostruzione per ottenere la misura volumetrica.

4. Criteri di valutazione della risposta

4.1 CRITERI WHO

Nel 1979, nel tentativo di creare una terminologia comune per descrivere i risultati obiettivi delle terapie mediche antitumorali, la WHO ha pubblicato delle linee guida con cui suggerisce di distinguere le lesioni neoplastiche in misurabili ed in non misurabili [6,10]. Una lesione viene considerata **misurabile** sul piano bidimensionale quando è possibile calcolarne l'area, definita dal prodotto tra il diametro massimo ed il maggiore diametro perpendicolare al precedente. Una lesione, invece, è ritenuta **non misurabile** quando è rilevabile, ma non è possibile determinarne le dimensioni [7]. La valutazione della risposta terapeutica, quindi, viene effettuata classificando le variazioni a cui le masse tumorali vanno incontro, in quattro categorie [11]:

- **Risposta completa (RC)** : scomparsa di tutte le lesioni, confermata a distanza di almeno quattro settimane;
- **Risposta parziale (RP)** : riduzione $\geq 50\%$ della somma

dei prodotti del diametro massimo per il diametro perpendicolare maggiore di tutte le lesioni misurabili note, in assenza di lesioni di nuova insorgenza, confermata a distanza di almeno quattro settimane;

- **Progressione di malattia** (PM) : aumento $\geq 25\%$ della somma dei prodotti del diametro massimo per il diametro perpendicolare maggiore di tutte le lesioni misurabili note o insorgenza di nuove lesioni;

- **Malattia stabile** (MS) : modificazione dimensionale non classificabile in nessuna delle suddette categorie, in assenza di lesioni di nuova insorgenza .

Tuttavia, l'utilizzo dei criteri WHO nella pratica oncologica e negli studi clinici ne ha messo in evidenza alcuni limiti e problemi interpretativi quali:

1. Metodo di integrare nella valutazione della risposta i cambiamenti di diametro delle lesioni misurabili e valutabili definito da WHO varia tra i diversi gruppi di ricerca.
2. La misura minima della lesione e il numero delle lesioni da registrare varia.
3. La definizione di progressione di malattia è riferito ai cambiamenti di una singola lesione per alcuni e al

cambiamento del carico totale del tumore (somma delle misure di tutte le lesioni) per altri.

4. Nuove tecnologie (TC, RM) hanno creato confusione su come integrare le misure tridimensionali nella valutazione della risposta. [7].

4.2 CRITERI RECIST

A causa di tali problemi nel 1994 la European Organization for Research and Treatment of Cancer, il National Cancer Institute degli Stati Uniti e quello del Canada, hanno creato un nuovo gruppo di lavoro con lo scopo di riesaminare i criteri proposti dalla WHO e di elaborare nuovi parametri per la valutazione della risposta nei tumori solidi. Tale gruppo di lavoro si è basato su alcuni principi essenziali:

1) le quattro categorie originariamente definite dalle linee guida WHO (risposta completa, risposta parziale, malattia stabile e progressione di malattia) devono rimanere in ogni nuova revisione. Questo è necessario per permettere di continuare a descrivere i cambiamenti oggettivi delle dimensioni dei tumori solidi in futuro, nonostante il fatto che le nuove terapie che si stanno

sviluppando possano lavorare attraverso meccanismi diversi per causare la regressione del tumore.

2) Ci deve essere la possibilità confrontare i risultati favorevoli delle terapie future con quelle attualmente disponibili. Questo implica che non ci debbano essere delle grandi discrepanze nel significato e nel concetto di risposta parziale tra nuove e vecchie linee guida anche se i criteri di misura possono essere diversi.

3) Bisogna accettare che le misurazioni delle lesioni possano non essere così precise infatti è stato riconosciuto che l'utilità dei criteri di risposta fino ad oggi non era stata riferita alla precisione della misura. In particolare la definizione di risposta parziale è una convenzione arbitraria. Pertanto non si ritiene che un aumento di precisione della misura del tumore sia un importante traguardo per se stesso. E si ricerca una semplificazione e standardizzazione dei metodi.

4) Facilità con cui il paziente può essere erroneamente considerato in progressione di malattia con i criteri WHO (errori nella misura) ha portato alcuni gruppi a adottare criteri che richiedono un più ampio aumento del diametro tumorale per ritenere che un paziente abbia progressione di malattia.

5) Questo processo continuerà in futuro e dovrà considerare i seguenti concetti:

- misure dell'attività antitumorale e della diminuzione del tumore possono appropriatamente permettere lo studio di agenti citostatici in studi di fase II;

-definizione della risposta dei marcatori sierici e raccomandazioni sul metodo per valutarne la validità;

-tumori e siti anatomici specifici presentano complessità unica.[7]

Attraverso tali principi il gruppo di lavoro creato nel 1994 ha formulato delle linee guida indicate con l'acronimo RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor), che si distinguono dalle precedenti in quanto propongono un metodo di misurazione unidimensionale, modificano la definizione di lesione misurabile e di progressione di malattia, ed introducono i concetti di lesioni *target* e non *target* [7,11].

La principale novità metodologica di questi ultimi criteri è rappresentata dalla valutazione delle masse tumorali mediante il solo diametro massimo, ritenuto sufficiente a quantificare l'entità della risposta terapeutica [12, 13].

La necessità di poter confrontare i risultati degli studi clinici ottenuti con il metodo unidimensionale e con

quello bidimensionale ha portato i ricercatori a mantenere la suddivisione della risposta terapeutica in quattro categorie ed, in particolare, a non modificare il concetto di risposta parziale. A tale scopo, ipotizzando che le masse neoplastiche abbiano una forma sferica, è stato calcolato che una riduzione del 50% del prodotto dei maggiori diametri perpendicolari corrisponde proporzionalmente ad una diminuzione del 30% della dimensione massima [7]. Applicando gli stessi principi alla definizione di progressione di malattia, un aumento del 25% del prodotto dei diametri maggiori corrisponderebbe ad un incremento del 12% della massima dimensione tumorale. Il gruppo RECIST, però, ha sottolineato il fatto che con i criteri WHO la probabilità di considerare erroneamente la malattia neoplastica in progressione è eccessivamente elevata, come dimostrato da alcuni studi [17]. Infatti, in presenza di piccole lesioni il valore impiegato a tale scopo (12%) non è adeguatamente elevato per compiere misure accurate e riproducibili di un eventuale incremento di malattia. Per questo motivo è stato proposto di aumentare la soglia di riferimento dal 12% al 20% [7].

4.2.1 Possibilità di misurare le lesioni tumorali basali.

4.2.1.1 Definizione

In base alle nuove linee guida le lesioni vengono considerate **misurabili** quando possono essere accuratamente misurate in almeno una dimensione e quando il diametro massimo è ≥ 20 mm, se valutate con metodiche radiologiche tradizionali, o ≥ 10 mm, se studiate con tomografia computerizzata (TC) spirale o con risonanza magnetica (RM).

Invece, sono considerate **non misurabili** le lesioni troppo piccole e quelle effettivamente non misurabili. Queste ultime sono rappresentate da: lesioni ossee, ascite, versamenti pleurici e pericardici, mastite carcinomatosa, linfangite carcinomatosa cutanea e polmonare, e diffusione leptomeningea .

4.2.1.2 Metodi di misura

Vengono inoltre specificati i metodi di misura delle lesioni con le varie metodiche di imaging quali:

1. RX torace:

- piena inspirazione in proiezione antero-posteriore e latero-laterale;
- lesioni al limite della parete toracica non si possono misurare con RX.

2. TC:

- scansione del torace, addome e pelvi dovrebbero essere contigue attraverso la regione anatomica di interesse;
- la misura minima della lesione non dovrebbe essere minore del doppio dello spessore della fetta;
- la misura minima della lesione per un dato spessore della scansione *baseline* garantisce che ogni lesione che appare più piccola agli esami successivi sia veramente diminuita di dimensioni;
- il diametro più lungo di ciascuna lesione *target* dovrebbe essere selezionato solo sul piano assiale.

a) spirale

la minima misura data ad ogni lesione alla base può essere 10 mm e fornisce immagini che sono ricostruite con intervalli di 5 mm.

b) convenzionale

la misura minima della lesione è 20 mm utilizzando scansioni di 10 mm di spessore.

3. Mezzi di contrasto intravenosi:

- permettono di misurare numerose lesioni altrimenti non misurabili.

4. Tutte le immagini di ciascun esame dovrebbero essere

incluse e non solo le immagini selezionate dove appare la lesione.

5. Usare lo stesso *windowing*.(4)

4.2.2 Valutazione della risposta tumorale.

4.2.2.1 Valutazione basale.

a) Valutazione di tutto il carico tumorale e della malattia misurabile.

Per valutare la risposta oggettiva è necessario stimare tutto il carico tumorale *baseline* con cui poi poter comparare le misurazioni successive. Solo i pazienti con malattia misurabile prima di iniziare i trattamenti possono venir inclusi nei protocolli dove la risposta oggettive tumorale è l'*end-point* primario. La malattia misurabile è definita dalla presenza di almeno una lesione misurabile. Se la malattia misurabile è limitata a una sola lesione, la natura neoplastica di questa può essere confermata dalla citologia/istologia.

b) Documentazione *baseline* di lesione “*target*” e “non *target*”.

Tutte le lesioni misurabili fino ad un massimo di 5 lesioni per organo e 10 lesioni in totale, rappresentative di tutti gli organi coinvolti, vengono identificate come lesioni

target ed è necessario misurarle e registrarle prime di iniziare il trattamento. Le lesioni *target* vengono selezionate sulla base della loro dimensione (diametro più lungo) e della possibilità di ripetere misurazioni accurate e riproducibili. La somma dei diametri maggiori di tutte le lesioni *target* viene calcolata e riportata come la somma dei diametri maggiori *baseline*. Tale valore verrà usato come il riferimento con cui caratterizzare la risposta oggettiva tumorale.

Tutte le altre lesioni vengono identificate come lesioni **non target** e vengono anch'esse registrate prima di iniziare il trattamento. La misura di queste lesioni non è necessaria, ma la loro comparsa o sparizione deve essere osservata durante il follow-up.

4.2.2.2 Criteri di risposta.

a) Valutazione delle lesioni *target*.

I criteri usati per determinare la risposta oggettiva tumorale per le lesioni *target* sono stati adattati dai criteri WHO usando la misura del diametro maggiore solo per tutte le lesioni *target*.

- Risposta completa :
scomparsa di tutte le lesioni *target*.
- Risposta parziale:

una diminuzione di almeno il 30% della somma dei diametri maggiori delle lesioni *target*, prendendo come riferimento la somma basale dei diametri maggiori.

- Progressione di malattia:
un aumento di almeno il 20% della somma dei diametri maggiori delle lesioni *target*, prendendo come riferimento la minima somma dei diametri registrata dall'inizio del trattamento o la comparsa di una o più nuove lesioni.
- Malattia stabile:
nessuna diminuzione delle lesioni tale da qualificare una risposta parziale, né un aumento sufficiente per qualificare una progressione di malattia, prendendo come riferimento la minima somma dei diametri maggiori dall'inizio del trattamento.

b) Valutazione delle lesioni non *target*:

- Risposta completa:
la scomparsa di tutte le lesioni non *target* e la normalizzazione del livello dei marcatori tumorali.
- Risposta incompleta/Malattia stabile:

la persistenza di una o più lesioni non *target* e/o il mantenimento del livello dei marcatori tumorali sopra i limiti normali.

- Progressione di malattia:
la comparsa di una o più nuove lesioni e/o l'inequivocabile progressione delle lesioni non *target* già presenti.

c) Valutazione della migliore risposta totale.

La migliore risposta totale è la migliore risposta registrata dall'inizio del trattamento fino alla progressione della malattia/recidiva (prendendo come riferimento per progressione di malattia la più piccola misura registrata dall'inizio del trattamento). In generale, la migliore risposta del paziente dipenderà dal successo di entrambe le misure e dai criteri di conferma (vedi dopo). La Tabella 3 fornisce le risposte totali per tutte le possibili combinazioni di risposta tumorale nelle lesioni *target* e non *target* con o senza la comparsa di nuove lesioni.

Lesioni <i>target</i>	Lesioni non <i>target</i>	Nuove lesioni	Risposta totale
CR	CR	No	CR
CR	Risposta incompleta/SD	No	PR

PR	Non-PD	No	PR
SD	Non-PD	No	SD
PD	Nessuna	Si o no	PD
Nessuna	PD	Si o no	PD
Nessuna	Nessuna	Si	PD

Tab. 3 Risposte totali per tutte le possibili combinazioni di risposte delle lesioni target e non target tumorali con o senza la comparsa di nuove lesioni.

(Modificata da Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [7]).

CR = risposta completa; PR = risposta parziale; SD = malattia stabile; PD = progressione di malattia.

- Pazienti con un deterioramento globale dello stato di salute che richiedono l'interruzione del trattamento senza evidenza obiettiva di progressione di malattia in quel momento dovrebbero essere classificati in stato di deterioramento sintomatico. Si dovrebbe fare ogni sforzo possibile per documentare l'oggettiva progressione della malattia anche dopo l'interruzione del trattamento.
- Condizioni che possono definire la progressione precoce, la morte precoce e la non valutabilità sono studio specifiche e dovrebbero essere definite chiaramente in ciascun protocollo (dipendono dalla durata e dalla precocità del trattamento).
- In alcune circostanze può essere difficile

distinguere la malattia residua dal tessuto normale. Quando la valutazione della risposta completa dipende da questa determinazione, si raccomanda di analizzare la lesione residua (agoaspirato/biopsia) prima di confermare lo stato di risposta completa.

d) Frequenza della rivalutazione tumorale

La frequenza della rivalutazione tumorale durante il trattamento dovrebbe essere specificata nel protocollo e adattata al tipo di trattamento. In generale, nel contesto degli studi di fase II dove gli effetti benefici della terapia non sono conosciuti, il *follow-up* si esegue alla fine di ogni ciclo (6-8 settimane). Intervalli di tempo più o meno grandi possono essere giustificati in specifici regimi o circostanze.

Dopo la fine del trattamento, la necessità di ripetere la valutazione tumorale dipende dal fatto che lo studio da fase II abbia come obiettivo la percentuale di risposta o il tempo libero da evento (progressione di malattia/morte). Se il tempo libero da evento è il principale punto finale dello studio, allora la rivalutazione di routine è richiesta in quei pazienti che escono dallo studio per altre ragioni che gli eventi aspettati alla frequenza determinata dal protocollo.

4.2.2.3 Misurazioni di conferma/durata della risposta.

a) Conferma.

L'obiettivo principale della conferma della risposta oggettiva negli studi clinici è di evitare di sovrastimare la percentuale di risposta osservata. Questo aspetto della valutazione della risposta è particolarmente importante negli studi non randomizzati dove la risposta è il principale punto finale. In queste circostanze, per poter assegnare lo *status* di risposta parziale o completa, i cambiamenti nella misura del tumore devono essere confermati da ripetute misurazioni che dovrebbero essere eseguite almeno 4 settimane dopo che i criteri di risposta sono stati soddisfatti la prima volta. Intervalli più lunghi, come determinati dal protocollo di studio, possono essere appropriati.

In caso di malattia stabile, le misurazioni devono soddisfare i criteri di malattia stabile almeno una volta dopo l'inizio dello studio con un intervallo minimo (in genere non meno di 6-8 settimane) che è definito nel protocollo di studio.

b) Durata della risposta totale.

La durata della risposta totale è misurata dal momento in cui sono soddisfatti i criteri di risposta completa o

parziale fino al primo momento di recidiva o progressione di malattia oggettivamente documentata. La durata della risposta completa totale è misurata dal momento in cui sono soddisfatti per la prima volta i criteri di risposta completa fino al primo segno di recidiva di malattia obiettivamente documentata.

c) Durata di malattia stabile.

La malattia stabile viene misurata dall'inizio del trattamento fino al momento in cui la lesione risponde ai criteri di progressione di malattia. La rilevanza clinica della durata della malattia stabile varia per diversi tipi e gradi di tumori. Perciò è altamente raccomandato che il protocollo specifichi il minimo intervallo di tempo richiesto tra due misurazioni per determinare la malattia stabile. Questo intervallo di tempo dovrebbe prendere in considerazione il beneficio clinico aspettato che uno stato di questo tipo potrebbe portare alla popolazione in studio.

4.2.2.4 Sopravvivenza libera da progressione/momento della progressione.

In alcune circostanze (per esempio i tumori cerebrali o lo studio di agenti antitumorali non citoriduttivi) la valutazione della risposta può non essere il metodo ottimale per valutare il potenziale dell'attività

antitumorale dei nuovi agenti/regimi. In tali casi, la sopravvivenza libera da progressione e il momento della progressione possono essere considerate valide alternative per provvedere ad un'iniziale stima dell'effetto biologico del nuovo agente che può agire con meccanismi non citotossici.

4.2.3 Riportare i risultati

Tutti i pazienti inclusi nello studio devono essere valutati per la risposta al trattamento, anche se ci sono deviazioni dal trattamento del protocollo o se sono in eleggibili. A ciascun paziente viene assegnata una delle seguenti categorie:

1. Risposta completa
2. Risposta parziale
3. Malattia stabile
4. Progressione di malattia
5. Morte precoce per malattia maligna
6. Morte precoce per tossicità
7. Morte precoce per altre cause
8. Sconosciuto (non valutabile, dati insufficienti)

Tutti quei pazienti con criteri di eleggibilità dovrebbero venir inclusi nelle analisi principale della percentuale di

risposta. Pazienti nelle categorie di risposta dal punto 4. al punto 8. vengono considerati come un fallimento nella risposta al trattamento e quindi progressione della malattia.

Tutte le conclusioni sono basate su tutti i pazienti eleggibili.

4.2.4 La valutazione della risposta in studi di fase III randomizzati.

La valutazione della risposta in studi di fase III può essere un indicatore di attività antitumorale dei trattamenti valutati, ma in genere non predice da sola il reale beneficio terapeutico per la popolazione studiata. Se la risposta obiettiva viene scelta come principale *end point* per studi di fase III (solo in circostanze dove una relazione diretta tra risposta tumorale obiettiva e reale beneficio terapeutico può essere dimostrata con certezza per la popolazione studiata) si possono usare gli stessi criteri usati negli studi di fase II.

Alcune delle linee guida presentate in precedenza possono non essere richieste in alcuni studi, come quelli di fase III, dove la risposta oggettiva non è il principale *end point*. Per esempio, in tali studi, può non essere

necessario misurare 10 lesioni *target* o confermare la risposta con un *follow-up* dopo 4 settimane o più.[7]

Secondo le nuove linee guida RECIST, quindi, i criteri di classificazione della risposta terapeutica sono i seguenti:

- **Risposta Completa (RC)**: scomparsa di tutte le lesioni, *target* e non *target*, e normalizzazione dei livelli sierici dei *markers* tumorali, confermate a distanza di almeno quattro settimane;

- **Risposta Parziale (RP)**: diminuzione $\geq 30\%$ della somma dei diametri maggiori delle lesioni *target* rispetto al valore iniziale e/o persistenza di almeno una lesione non *target* e/o persistenza di elevati livelli sierici dei *markers* tumorali, confermate a distanza di almeno quattro settimane;

- **Progressione di Malattia (PM)**: aumento $\geq 20\%$ della somma dei diametri maggiori delle lesioni *target* rispetto al minimo valore osservato e/o progressione inequivocabile delle preesistenti lesioni non *target* e/o comparsa di una o più nuove lesioni;

- **Malattia Stabile (MS)**: condizione in cui la somma dei diametri maggiori delle lesioni *target* mostra una variazione inferiore a quella della RP e della PM, in

assenza di lesioni di nuova insorgenza.[7].

Le varie analisi comparative tra i criteri WHO e RECIST (Tab. 4) non hanno riportato significative differenze nella valutazione della risposta parziale ed hanno sottolineato che l'uso delle nuove linee guida risulta più semplice e riproducibile sia nella pratica oncologica che negli studi clinici [7, 12, 13, 14,15, 16]. Tuttavia, anche i nuovi criteri presentano alcuni limiti. Infatti l'uso del solo diametro massimo può non essere rappresentativo della reale crescita di alcune lesioni (mesotelioma pleurico, carcinoma esofageo e vescicale, ecc.) che possono presentarsi come un diffuso ispessimento parietale e la cui regressione dovrebbe essere valutata anche facendo riferimento alla riduzione dello spessore [18, 20]. In particolare, alcuni studi hanno dimostrato che i criteri RECIST non sono adeguati a valutare la risposta terapeutica dei mesoteliomi pleurici, soprattutto in quanto tendono a sottostimare eccessivamente la progressione di malattia rispetto ai parametri WHO. Questi tumori, difatti, presentano variazioni dimensionali principalmente lungo l'asse perpendicolare alla parete toracica, mentre il loro diametro massimo si modifica in misura minore

[20]. Per tali motivi alcuni Autori hanno suggerito di valutare la risposta terapeutica di questi tumori mediante l'uso di criteri RECIST modificati, che prendono come parametro di riferimento lo spessore della neoplasia e non la sua dimensione massima [20] Un'osservazione simile può essere fatta anche relativamente ai linfonodi, per i quali è stata dimostrata la validità della misurazione del diametro corto sia per la diagnosi di interessamento tumorale che per la valutazione della risposta al trattamento [18]. Un ulteriore limite delle linee guida RECIST è rappresentato dalla classificazione delle metastasi scheletriche tra le lesioni non misurabili. La RM, infatti, non solo è in grado di individuarle con elevata sensibilità, ma permette anche di determinarne accuratamente l'estensione e di monitorare gli effetti di eventuali trattamenti [18].

Inoltre studi a priori hanno dimostrato che quando i tumori si sviluppano in forme in cui la larghezza è più del doppio della lunghezza la misura bidimensionale provvede ad una classificazione più accurata di risposta al trattamento che solo il diametro. [19]

Oggi, infine, la disponibilità di apparecchi TC multidetettore in grado di valutare accuratamente anche

lesioni di diametro inferiore ad 1 cm potrebbe creare i presupposti per modificare la definizione di lesione misurabile [18]

Queste analisi sono importanti perché differenze tra varie tecniche di misura del tumore diventano critiche quando gli studi clinici sono condotti in gruppi di popolazioni più ristretti, che sono poi l'obiettivo degli studi clinici condotti sull'imaging.

Caratteristiche	WHO	RECIST
Misurabilità della lesione basale	1. misurabile, bidimensionale (prodotto di LD e il più grande diametro perpendicolare) †	1. misurabile, unidimensionale (solo LD, dimensioni ≥ 20 mm con le tecniche convenzionali; ≥ 10 mm con TC spirale)
	2. non misurabile/valutabile (es. linfangiti, metastasi polmonari, massi addominali)	2. non misurabile: tutte le altre lesioni, incluse le piccole lesioni. Valutabile non è raccomandato.
Risposta oggettiva	<p>1. malattia misurabile (cambiamenti nella somma dei prodotti di LD e il più grande diametro perpendicolare, il numero massimo delle lesioni non è specificato)</p> <p>CR: scomparsa di tutta la malattia nota, confermata a ≥ 4 settimane;</p> <p>PR: diminuzione \geq del 50% rispetto al basale, confermata a ≥ 4 settimane;</p> <p>PD: aumento \geq del 25% di una o più lesioni o comparsa di una nuova lesione;</p> <p>NC: né PR né PD.</p>	<p>1. lesioni target (cambiamenti nella somma dei LD, massimo di 5 per organo fino a 10 in totale)</p> <p>CR: scomparsa di tutte le lesioni target, confermata a ≥ 4 settimane;</p> <p>PR: diminuzione ≥ 30 rispetto al basale, confermata a ≥ 4 settimane;</p> <p>PD: aumento $\geq 20\%$ sopra la minima somma osservata o comparsa di una nuova lesione;</p> <p>SD: né PD né PR.</p>

	<p>2. malattia non misurabile CR: scomparsa di tutta la malattia nota, confermata a ≥ 4 settimane; PR: diminuzione stimata \geq del 50% confermata a ≥ 4 settimane; PD: aumento stimato \geq del 25% di lesioni esistenti o comparsa di una nuova lesione; NC: né PR o PD</p>	<p>2. lesioni non target CR : scomparsa di tutte le lesioni target e normalizzazione dei markers tumorali PD: inequivocabile progressione delle lesioni non target o comparsa di una nuova lesione Non-PD: persistenza di una o più nuove lesioni non target e/o markers tumorali sopra il normale</p>
Risposta totale	<p>1. migliore risposta registrata nella malattia misurabile;</p>	<p>1. la migliore risposta registrata nella malattia misurabile dall'inizio del trattamento alla progressione della malattia o recidiva;</p>
	<p>2. nessun cambiamento delle lesioni non misurabili ridurrà a CR le lesioni misurabili fino a PR totale;</p>	<p>2. Non-PD nelle lesioni non target ridurrà a CR le lesioni target fino a PR totale.</p>
	<p>3. nessun cambiamento nelle lesioni non misurabili non porterà a PR le lesioni misurabili.</p>	<p>3. Non-PD nelle lesioni non target non ridurrà a PR le lesioni target.</p>
Durata della risposta	<p>1. CR da: la prima volta che sono stati soddisfatti i criteri do CR a: la prima osservazione di PD</p>	<p>1. CR totale da: la prima volta che sono stati soddisfatti i criteri do CR a: la prima osservazione di recidiva di malattia</p>

	2. risposta totale da: data di inizio del trattamento a: la prima osservazione di PD	2. risposta totale da: la prima volta che sono stati soddisfatti i criteri di CR o PR a: la prima osservazione di recidiva o PD
	3. in pazienti che raggiungono solo una PR, si registra solo il periodo di risposta totale.	3. SD da: data di inizio del trattamento a: prima osservazione di PD

Tab.4 Confronto delle linee guida WHO e RECIST

(Modificata da Gehan EA, Tefft MC. Will there be resistance to the RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)? [11])

LD = diametro più lungo; CR = risposta completa; PR = risposta parziale; PD = progressione di malattia; NC = nessun cambiamento; SD = malattia stabile.

† lesioni che possono essere misurate solo unidimensionalmente sono considerate misurabili. (es. adenopatie mediastiniche, epatomegalia maligna)

5. Analisi volumetrica

I metodi per la valutazione della risposta alla terapia antitumorale che utilizzano i criteri unidimensionale e bidimensionale sono stati sviluppati assumendo che vi sia una stretta correlazione tra il volume di una lesione neoplastica e, rispettivamente, il suo diametro massimo o il prodotto dei suoi diametri maggiori perpendicolari [4]. Sebbene vari studi abbiano confermato che questa ipotesi è generalmente valida, è noto che le masse tumorali possono andare incontro a modificazioni morfologiche e dimensionali asimmetriche [4]. In tali circostanze le variazioni della dimensione massima di una lesione o del prodotto dei suoi diametri maggiori potrebbero non correlare con quelle volumetriche, portando ad un'erronea valutazione dei risultati terapeutici. Inoltre, la difficoltà di misurare in modo accurato e riproducibile i diametri massimi di lesioni confluenti e irregolari, nonché la discrepanza tra i piani di scansione in esami successivi rappresentano ulteriori cause di errore nella determinazione della massa tumorale con i metodi unidimensionale e bidimensionale [4, 21].

Questi problemi possono essere risolti, almeno in parte, adottando un metodo di valutazione di tipo volumetrico [4, 8, 21].

I recenti progressi tecnologici della TC spirale e della RM hanno consentito l'acquisizione volumetrica dei dati con elevata risoluzione spaziale. Parallelamente allo sviluppo delle metodiche di acquisizione, inoltre, si è verificata un'evoluzione delle metodiche di elaborazione, che consentono di effettuare precise misurazioni nelle tre dimensioni dello spazio e di realizzare accurate stime volumetriche. A tale scopo le tecniche di elaborazione oggi disponibili permettono di effettuare una precisa segmentazione delle lesioni neoplastiche, cioè consentono di isolare una specifica zona di interesse dalle strutture circostanti [22]. Esistono vari metodi di segmentazione di cui il più semplice è quello manuale, nel quale la lesione viene delimitata e selezionata dall'operatore sia sulle immagini assiali, sia nello spazio tridimensionale [22]. Ad integrazione della procedura manuale sono state introdotte metodiche di segmentazione di tipo semiautomatico e automatico, che utilizzano dei criteri prestabiliti per differenziare una

lesione dal tessuto adiacente. Tale distinzione si basa su vari parametri: morfologia, densità, struttura, ecc. Il criterio più semplice, comunque, è quello basato sulla diversa densità, per cui una lesione che presenta intenso *enhancement* contrastografico risulta facilmente distinguibile dal parenchima sano circostante. I limiti di questo metodo sono rappresentati dalla difficoltà di differenziare una lesione da strutture con caratteristiche densitometriche simili. Tali problematiche possono comunque essere superate dalla integrazione dei metodi manuali e automatici

Sebbene venga riconosciuto il potenziale della misura volumetrica, gli esperti si trattengono dal raccomandarla perché questi sistemi avanzati di immagini non sono ampiamente disponibili e perché i benefici della misura volumetrica rispetto al semplice diametro non è stata ancora scientificamente valicata. [19]

6. Scopo della tesi

Obiettivo di questa tesi è valutare il ruolo delle tecniche di *imaging* negli studi clinici oncologici e non tramite il censimento di tutti i *clinical trials* attuati presso il nostro Dipartimento negli ultimi 3 anni. Le tecniche di *imaging* svolgono un ruolo fondamentale nella valutazione oggettiva della risposta al trattamento tramite dei criteri internazionali codificati noti come RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor).

7. Materiali e Metodi: Studi clinici svolti presso il Dipartimento di Radiologia Diagnostica e Interventistica

7.1 – STUDI NON ONCOLOGICI [23]

7.1.1 Studio Genzyme MRTSH01505

Titolo	Studio per valutare la dose, la sicurezza e l'efficacia dell'ormone stimolante le tiroide umano ricombinante a rilascio modificato (MRrhTSH) quando viene usato in associazione con radioiodio per il trattamento del gozzo multinodulare.
Stato	In atto.
Obiettivo	L'obiettivo di questo studio è determinare la sicurezza e l'efficacia di due diverse dosi del rhTSH a rilascio modificato quando viene somministrato insieme allo radioiodio in pazienti con gozzo multinodulare, una condizione che comporta un ingrandimento della ghiandola tiroidea. Si valuta inoltre la sicurezza e l'efficacia della terapia con radioiodio da sola in questi pazienti. L'obiettivo del trattamento è di

	determinare se di verifica una riduzione del diametro del gozzo e di studiare se i sintomi del gozzo migliorano dopo 6 mesi.
Patologia	Gozzo multinodulare.
Farmaco	TSH umano ricombinante a rilascio modificato.
Fase	Fase II.
Tipo di studio	Interventistico.
Disegno dello studio	Trattamento, randomizzato, singolo cieco, controllo attivo, somministrazioni a singolo gruppo, studio dell'efficacia e della sicurezza.
Misura primaria	Cambiamento delle dimensioni del gozzo con le scansioni TC dopo 6 mesi di trattamento.
Misura secondaria	Cambiamento della più piccola area di sezione trasversale della trachea dopo 6 mesi di trattamento.
Eleggibilità	Età: 40-80 anni. Sesso: entrambi.
Criteri	a) Di inclusione: 1. diagnosi clinica di gozzo multinodulare (dimensioni del gozzo di almeno 40ml, ma minore o uguale a 110ml). 2. Potenziali pazienti che hanno bisogno di essere clinicamente liberi dal tumore della tiroide come determinato da coloro che si occupano della cura della loro salute. 3. Donne che possono rimanere incinte devono avere il <i>test</i> di gravidanza

<p>negativo allo <i>screening</i>.</p> <p>4. Esami del sangue di <i>routine</i> entro i range normali allo <i>screening</i>, come determinati dal laboratorio centrale.</p> <p>5. Disponibilità a seguire tutte le procedure richieste dal protocollo in studio e consenso informato scritto entro 14 giorni dalla prima visita.</p> <p>b) Di esclusione:</p> <p>1. potenziali candidati che hanno storia di tumore della tiroide, segni o sintomi di tumore della tiroide, una storia di irradiazione al capo o collo, o una parziale o quasi totale tiroidectomia.</p> <p>2. Negli ultimi 45 giorni, uso di propiltiouracile, metimazolo, tiroxina, vitamine o integratori contenenti alghe o iodio, farmaci che influiscono significativamente sul metabolismo dello iodio come alte dosi di corticosteroidi, alte dosi di diuretici, o litio.</p> <p>3. Pazienti in terapia attualmente o negli ultimi 60 giorni con acido retinoico.</p> <p>4. Uso di amiodarone entro gli ultimi 2 anni.</p> <p>5. Pazienti che hanno ricevuto mezzi di contrasto contenenti iodio negli ultimi 3 mesi.</p> <p>6. Pazienti con patologie per cui l'uso dei β-bloccanti sia clinicamente controindicato, come una recente asma attiva o una ostruzione polmonare</p>
--

	<p>cronica clinicamente significativa.</p> <p>7. Storia di malignità negli ultimi 5 anni eccetto che carcinoma a cellule basali o squamose della pelle o carcinoma in situ della cervice.</p> <p>8. Precedenti infarti del miocardio o <i>stroke</i> negli ultimi 6 mesi; fibrillazione atriale o aritmia clinicamente significativa negli ultimi 6 mesi.</p> <p>9. Concomitante patologia medica maggiore (es. malattia cardiaca documentata, malattia cardiopolmonare debilitante, insufficienza renale avanzata, insufficienza epatica avanzata, malattia polmonare avanzata o malattia cerebrovascolare) che possono compromettere la capacità del paziente di adeguarsi completamente alle richieste dello studio.</p> <p>10. Donne in gravidanza o che allattano.</p> <p>11. Una recente storia di alcolismo, abuso di droghe o altri disordini che possono alterare al <i>compliance</i> del paziente al protocollo.</p> <p>12. Pazienti in terapia con anticoagulanti eccetto l'aspirina.</p> <p>13. Pazienti con noti anticorpi positivi per HIV e con antigeni positivi per l'epatite B.</p> <p>14. Pazienti che hanno ricevuto I¹³¹ in passato e che sono stati sottoposti durante la loro vita a esposizioni di radioiodio.</p>
--	--

6.1.2 Studio Hoffmann-La Roche WAI17823

Titolo	Studio randomizzato, a doppio cieco della sicurezza e della prevenzione del danno strutturale delle articolazioni durante il trattamento con Tocilizumab rispetto al <i>placebo</i> , in combinazione con Metotrexate, in pazienti con artrite reumatoide da moderata a severa.
Stato	Chiuso.
Obiettivo	Questo studio confronta la sicurezza e l'efficacia, rispetto alla prevenzione del danno articolare, del Tocilizumab rispetto al <i>placebo</i> in combinazione con il Metotrexate (MTX) in pazienti con moderata-severa artrite reumatoide attiva. Il tempo previsto per questo studio è 1-2 anni e il <i>target</i> delle dimensioni del campione è più di 500 individui.
Patologia	Artrite reumatoide.
Farmaco	Tocilizumab.
Fase	Fase III.
Tipo di studio	Interventistico.
Disegno dello studio	Trattamento, randomizzato, singolo cieco, controllo <i>Placebo</i> , somministrazioni parallele, studio dell'efficacia e della sicurezza.
Misura primaria	Efficacia: 1. proporzione di pazienti con risposta ACR20 (un miglioramento del 20% dei segni e sintomi di artrite reumatoide secondo i criteri dell'American College

	<p>of Rheumatology) alla 24esima settimana.</p> <p>2. Cambiamento del punteggio radiografico Sharp totale modificato e della funzione psichica alla 52esima settimana e alla 104esima.</p>
Misura secondaria	<p>a) Efficacia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. proporzione di pazienti con risposta ACR20, ACR50 e ACR70. (un miglioramento rispettivamente di almeno il 50% e il 70% dei criteri stabiliti dall'American College of Rheumatology). 2. Percentuale di pazienti che mantengono la risposta ACR70 per 6 mesi. 3. Significativi cambiamenti nei parametri del ACR alla 24esima settimana. 4. AUC (Area Under plasma concentration time Curve) di ACR(n). <p>b) Sicurezza:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AEs (Anesthesiology Evaluation System). 2. Risultati di laboratorio. 3. Segni vitali.
Eleggibilità	<p>Età: 40-80 anni.</p> <p>Sesso: entrambi.</p>
Criteri	<p>a) Di inclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pazienti adulti con almeno 18 anni di età e artrite reumatoide da moderata a severa attiva per almeno 6 mesi. 2. Inadeguata risposta alla dose stabile

	<p>di MTX (metotrexate).</p> <p>3. Pazienti fertili devono usare metodi contraccettivi efficaci.</p> <p>b) Di esclusione:</p> <p>1. chirurgia maggiore (inclusa chirurgia articolare) nelle 8 settimane prima dell'ingresso nello studio, o chirurgia pianificata nei 6 mesi prima dell'ingresso nello studio.</p> <p>2. Trattamenti precedentemente falliti con un agente contro il fattore di crescita tumorale.</p> <p>3. Donne in gravidanza o che allattano dal seno.</p>
Tocilizumab (Actemra)	<p>Anticorpo monoclonale umanizzato che blocca i recettori dell'interleuchina 6 (IL-6) per impedirne il legame con i suoi recettori. In questo inibisce un importante mediatore coinvolto nei processi infiammatori associati all'AR (artrite reumatoide).</p>
Metotrexate	<p>Antitumorale antimetabolita, antagonista competitivo dell'acido folico, che agisce inibendo la diidrofolato redattasi umana, enzima che interviene nella sintesi di DNA e RNA. A bassi dosaggi è in grado di modulare l'infiammazione nell'AR con meccanismi sconosciuti</p>

7.2 – STUDI ONCOLOGICI [23]

7.2.1 Studio Astra-Zeneca D4200C00058

Titolo	Studio multicentrico, internazionale, di fase II, randomizzato, a doppio cieco, controllo <i>placebo</i> per valutare l'efficacia del ZD6474 (Zactima) rispetto al <i>placebo</i> in soggetti con tumore midollare della tiroide non reseccabile, localmente avanzato o metastatico.
Stato	In atto.
Obiettivo	L'obiettivo di questo studio è imparare come il pazienti con tumore midollare della tiroide sporadico o ereditario, trattati con ZD6474, reagiscono al farmaco, cosa succede al ZD6474 nell'organismo umano, gli effetti locali dell'ZD6474 e se lo ZD6474 può diminuire o prevenire la crescita dei tumori.
Patologia	Tumore della tiroide.
Farmaco	ZD6474 (Vandetanib).
Fase	Fase II.
Tipo di studio	Interventistico.
Disegno dello studio	Trattamento, randomizzato, doppio cieco, controllo <i>placebo</i> , somministrazioni parallele, studio dell'efficacia e della sicurezza.
Misura primaria	Dimostrare un miglioramento nella sopravvivenza libera da progressione con ZD6474 rispetto al <i>placebo</i> in

	soggetti con tumore midollare della tiroide non resecabile, localmente avanzato o metastatico.
Misura secondaria	Dimostrare un miglioramento della percentuale di risposta oggettiva totale, la percentuale di controllo della malattia, la durata della risposta, la sopravvivenza totale con ZD6474 rispetto al <i>placebo</i> .
Eleggibilità	Età: da 18 anni. Sesso: entrambi.
Criteri	<p>a) Di inclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. diagnosi confermata di tumore midollare della tiroide ereditario o sporadico non resecabile, localmente avanzato o metastatico. 2. Presenza di tumore misurabile. 3. Capacità di deglutire i farmaci. <p>b) Di esclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. chirurgia maggiore nelle 4 settimane prima della randomizzazione. 2. Ultima dose di chemioterapia ricevuta nelle 4 settimane prima della randomizzazione. 3. Radioterapia nelle ultime 4 settimane prima della randomizzazione (eccetto radioterapia palliativa). 4. Metastasi cerebrali o compressione del midollo spinale, a meno che non siano state trattate minimo 4 settimane prima della prima dose e siano stabili senza trattamento steroideo da 10 giorni.

	5. Eventi cardiaci significativi. 6. Precedenti trattamenti con ZD6474.
ZD6474; ZACTIMA (Vandetanib)	Inibitore orale della angiogenesi e proliferazione cellulare tumorale. Agisce inibendo selettivamente VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor), EGFR (epidermal growth factor receptor) e RET (Rearranged during Transfection) tirosin chinasi.

7.2.2 Studio Astra-Zeneca D4200C00068

Titolo	Studio di fase II, aperto, per valutare l'efficacia e la tollerabilità del ZD6474 (Zactima) 100 mg in monoterapia in soggetti con tumore midollare della tiroide ereditario localmente avanzato o metastatico.
Stato	Chiuso.
Obiettivo	Stabilire l'effetto di una dose giornaliera orale di ZD6474 100 mg in soggetti con tumore midollare della tiroide ereditario localmente avanzato o metastatico per i quali nessuno standard terapeutico sia un'opzione disponibile.
Patologia	Tumore della tiroide.
Farmaco	ZD6474.
Fase	Fase II.
Tipo di studio	Interventistico.
Disegno dello	Trattamento, non-randomizzato, aperto,

studio	non controllato, somministrazioni a singolo gruppo, studio dell'efficacia.
Misura primaria	Determinare la percentuale di risposta oggettiva in soggetti trattati con ZD6474 100 mg in monoterapia.
Misura secondaria	a) Determinare la sicurezza e la tollerabilità del trattamento con ZD6474 in questa popolazione di pazienti. b) Determinare la sopravvivenza libera da progressione del tumore midollare della tiroide ereditario in soggetti trattati con ZD6474 100mg in monoterapia.
Eleggibilità	Età: da 18 anni. Sesso: entrambi.
Criteri	a) Di inclusione: 1. precedente diagnosi confermata istologicamente di tumore midollare della tiroide ereditario localmente avanzato o metastatico senza opzioni di terapie <i>standard</i> . 2. Consenso scritto informato. 3. Età da 18 anni in su e aspettativa di vita maggiore di 12 settimane. b) Di esclusione: 1. ultima dose di chemioterapia/radioterapia ricevuta nelle 4 settimane prima della inizio della terapia in studio. 2. Sindrome del QT lungo congenita o un parente di primo grado morto all'improvviso e inspiegabilmente sotto

	i 40 anni, storia di aritmia.
ZD6474; ZACTIMA (Vandetanib)	Inibitore orale della angiogenesi e proliferazione cellulare tumorale. Agisce inibendo selettivamente VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor), EGFR (epidermal growth factor receptor) e RET (Rearranged during Transfection) tirosin chinasi.

7.2.3 Studio Amgen 20050136

Titolo	Studio randomizzato, a doppio cieco, multicentrico per confrontare il Denosumab con l'Acido Zoledronico nel trattamento delle metastasi ossee in soggetti con carcinoma della mammella avanzato.
Stato	In atto.
Obiettivo	L'obiettivo di questo studio è determinare se il Denosumab non sia inferiore all'Acido Zoledronico (Zometa) nel trattamento delle metastasi ossee in soggetti con carcinoma della mammella avanzato.
Patologia	Metastasi ossee in soggetti con carcinoma avanzato della mammella.
Farmaco	Denosumab.
Fase	Fase III.
Tipo di studio	Interventistico.
Disegno dello	Trattamento, randomizzato, doppio

studio	cieco, controllo attivo, somministrazioni parallele.
Eleggibilità	Età: da 18 anni. Sesso: entrambi.
Criteri	<p>a) Di inclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. adulti con diagnosi istologica e citologica di adenocarcinoma della mammella. 2. Evidenza radiografica di almeno una metastasi ossea (o lesione ossea litica da mielosa multiplo). 3. <i>Performance status</i> 0, 1 o 2. 4. Funzione di organo adeguata. <p>b) Di esclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. trattamento con bifosfonati ev attuale o precedente. 2. Trattamento con bifosfonati orali per metastasi ossee attuali o precedenti. 3. Aspettativa di vita minore di 6 mesi.
Denosumab	Anticorpo monoclonale umano (IgG2) che si lega con alta affinità al ligando di RANK, una proteina che agisce come segnale primario nel promuovere la rimozione ossea, bloccando la sua attivazione e favorendo così un incremento della densità minerale ossea.
Acido Zoledronico (Zometa)	Bifosfonato con elevata affinità per l'osso mineralizzato che agisce inibendo il riassorbimento osseo osteoclastico con meccanismi sconosciuti.

7.2.4 Studio Amgen 20050244

Titolo	Studio a doppio cieco per confrontare il Denosumab con l'Acido Zoledronico nel trattamento delle metastasi ossee in soggetti con carcinoma avanzato (escluso carcinoma della mammella e prostata) o mieloma multiplo.
Stato	In atto.
Obiettivo	L'obiettivo di questo studio è determinare se il Denosumab non sia inferiore all'Acido Zoledronico (Zometa) nel trattamento delle metastasi ossee (lesioni ossee litiche da mieloma multiplo) in soggetti con carcinoma avanzato e mieloma multiplo (escluso carcinoma della mammella e della prostata).
Patologia	Metastasi ossee in soggetti con carcinoma avanzato e mieloma multiplo.
Farmaco	Denosumab.
Fase	Fase III.
Tipo di studio	Interventistico.
Disegno dello studio	Trattamento, randomizzato, doppio cieco, controllo attivo, somministrazioni parallele.
Eleggibilità	Età: 18 anni. Sesso: entrambi.
Criteri	a) Di inclusione: 1. adulti con diagnosi istologica e citologica di tumori avanzati inclusi tumori solidi, mieloma multiplo, e

	<p>linfoma.</p> <p>2. Evidenza radiografica di almeno una metastasi ossea (o lesione ossea litica da mielosa multiplo).</p> <p>3. <i>Performance status</i> 0, 1 o 2.</p> <p>4. Funzione di organo adeguata.</p> <p>b) Di esclusione:</p> <p>1. diagnosi di tumore della mammella o della prostata.</p> <p>2. Trattamento con bifosfonati ev attuale o precedente.</p> <p>3. Trattamento con bifosfonati orali per metastasi ossee attuali o precedenti.</p> <p>4. Aspettativa di vita minore di 6 mesi.</p> <p>5. Precedente o attuale evidenze di osteonecrosi/osteomieliti alla mascella.</p>
Denosumab	<p>Anticorpo monoclonale umano (IgG2) che si lega con alta affinità al ligando di RANK, una proteina che agisce come segnale primario nel promuovere la rimozione ossea, bloccando la sua attivazione e favorendo così un incremento della densità minerale ossea.</p>
Acido Zoledronico (Zometa)	<p>Bifosfonato con elevata affinità per l'osso mineralizzato che agisce inibendo il riassorbimento osseo osteoclastico con meccanismi sconosciuti.</p>

7.2.5 Studio Bayer-Schering Pharma 304820

Titolo	Efficacia e sicurezza del trattamento successivo con [90]Y-Ibritumomab Tiuxetan rispetto all'interruzione del trattamento in pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin follicolare stadio III o IV che hanno ottenuto una remissione parziale o totale dopo chemioterapia di prima linea. Studio clinico di fase III prospettico, randomizzato e multicentrico.
Stato	Chiuso.
Obiettivo	Lo scopo di questo studio è testare [90]Y-Ibritumomab Tiuxetan, un anticorpo radioattivo, in pazienti con linfoma follicolare in stadio III o IV con malattia in parziale o completa remissione dopo chemioterapia di prima linea. L'anticorpo radioattivo viene confrontato con nessun trattamento per vedere quale sia il migliore nel trattamento a lungo termine del linfoma.
Patologia	Linfoma non-Hodgkin.
Farmaco	[90]Y-Ibritumomab Tiuxetan.
Fase	Fase III.
Tipo di studio	Interventistico.
Disegno dello studio	Trattamento, randomizzato, doppio cieco, controllo <i>Placebo</i> , somministrazioni parallele, studio dell'efficacia e della sicurezza.
Misura Primaria	Sopravvivenza libera da progressione.

Misura secondaria	<p>a) Percentuale di risposta clinica e molecolare.</p> <p>b) Sopravvivenza totale.</p> <p>c) Qualità di vita.</p>
Eleggibilità	<p>Età: 18 anni.</p> <p>Sesso: entrambi.</p>
Criteri	<p>a) Di inclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. linfoma non-Hodgkin in stadio III o IV al momento della diagnosi. 2. Pazienti che hanno ottenuto remissione dopo chemioterapia di prima linea. 3. L'ultima dose di chemioterapia compresa tra 6 e 12 settimane. 4. Età maggiore di 18 anni. 5. Consenso scritto informato. <p>b) Di esclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. qualunque altro trattamento antitumorale per linfoma non-Hodgkin eccetto la chemioterapia di prima linea. 2. Precedente terapia radioattiva. 3. Pazienti che non si sono ripresi dagli effetti tossici della chemioterapia di prima linea. 4. Qualunque altro cancro o storia di cancro a meno di 10 anni. 5. Pazienti HIV positivi conosciuti. 6. Pazienti con versamento pleurico o ascite. 7. Pazienti donne in gravidanza o che allattano (donne fertili devono avere il test di gravidanza negativi all'ingresso nel test).

	<p>8. Adulti non occupati in un efficace metodo di controllo delle nascite durante il trattamenti in studio e 12 mesi dopo.</p> <p>9. Pazienti incapaci o che non vogliono adeguarsi al protocollo.</p>
[90]Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin)	<p>Anticorpo monoclonale specifico per l'antigene CD-20 dei linfociti B maligni e normali. L'isotopo ittrio-90 è un β emittente che distrugge le cellule bersaglio e quelle vicine (5mm di tessuto intorno).</p>

7.2.6 Studio Biogen Idec 307940/106-20

Titolo	<p>Studio clinico di fase III prospettico, randomizzato e multicentrico, a due bracci per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento successivo con Zevalin ([90]Y-Ibritumomab Tiuxetan) rispetto all'osservazione in pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B che sono in remissione totale dopo terapia di prima linea con CHOP-Rituximab (CHOP-R).</p>
Stato	<p>In atto.</p>
Obiettivo	<p>Questo studio tratta i pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule con malattia in remissione completa dovuta a precedenti trattamenti con CHOP-R.</p>

	Metà dei pazienti ricevono Zevalin e l'altra metà nessun trattamento antitumorale. Questi due gruppi di pazienti vengono confrontati per determinare se somministrare Zevalin dopo la terapia con CHOP-R determina benefici maggiori che non ricevere nessun trattamento aggiuntivo dopo terapia antitumorale CHOP-R.
Patologia	Linfoma diffuso a grandi cellule
Farmaco	[90]Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin).
Fase	Fase III.
Tipo di studio	Interventistico.
Disegno dello studio	Trattamento, randomizzato, doppio cieco, controllo attivo, somministrazioni parallele, studio dell'efficacia.
Misura primaria	Sopravvivenza totale.
Misura secondaria	Sopravvivenza libera da malattia. Qualità di vita in relazione alla salute.
Eleggibilità	Età: 60 anni. Sesso: entrambi.
Criteri	a) Di inclusione: 1. stadio Ann Arbor II,III o IV DLBCL (Diffuse Large B Cell Lymphoma) in accordo con la classificazione REAL/WHO confermato istologicamente (dopo diagnosi iniziale fatta prima di cominciare la terapia CHOP-R). 2. Esame di patologia centrale che

conferma la diagnosi di DLBCL e CD20 positivo e nessuna evidenza di DLBCL nel midollo osseo.

3. Trattamento di prima linea del DLBCL con 6-8 cicli di chemioterapia standard con CHOP (Ciclofosfamida 750 mg/m^2 , Doxorubicina 50 mg/m^2 , Vincristina $1,4 \text{ mg/m}^2$ fino a un massimo di 2 mg per un giorno e almeno $40 \text{ mg/m}^2/\text{giorno}$ di Prednisone al giorno 1 e 5 ogni 3 settimane, con aggiustamenti di dose e frequenza dovuti alla tossicità generalmente accettati, con schemi per il paziente, ecc.) in combinazione con Rituximab (375 mg/m^2).

4. Remissione completa (CR) o remissione completa non confermata (CRu) in accordo con gli International Workshop Response Criteria per i NHL (linfomi non-Hodgkin) descritti da Cheson et al e modificati per questo studio dopo trattamento di prima linea con CHOP-R. Scansioni TC del torace, addome, pelvi e collo (se applicabile) devono essere eseguite entro 6 settimane dopo l'ultima dose o dopo l'ultimo trattamento con CHOP-R. L'applicabilità della scansione TC al collo significa che il paziente è stato sottoposto a una palpazione/ esame fisico del collo alla prima diagnosi (pre-CHOP-R).

	<p>5. L'esame radiografico centrale della scansione TC (torace, addome, pelvi e se applicabile, collo) prima e dopo il trattamento di prima linea con CHOP-R eseguita con i requisiti radiologici per CR/CRu.</p> <p>6. Pazienti di 60 anni e più al momento della randomizzazione.</p> <p>7. WHO <i>performance status</i> (PS) da 0 a 2 entro 1 settimana dalla randomizzazione.</p> <p>8. Conta assoluta dei neutrofili (ANC) maggiore o uguale a $1.5 \times 10^9 /l$ entro una settimana dalla randomizzazione.</p> <p>9. Emoglobina (Hgb) maggiore o uguale a 10g/dl entro una settimana dalla randomizzazione.</p> <p>10. Piastrine maggiori o uguali a $150 \times 10^9/l$ entro una settimana dalla randomizzazione.</p> <p>11. Aspettativa di vita di 3 mesi o più.</p> <p>12. Consenso scritto informato ottenuto in accordo con le linee guida locali.</p> <p>b) Di esclusione:</p> <p>1. presenza di qualunque altra malignità o storia di precedenti malignità eccetto i tumori della pelle non melanoma o lo stadio 0 (in situ) del carcinoma della cervice.</p> <p>2. Precedenti terapie radio-immunoterapiche, radioattive e qualunque altra terapia per NHL eccetto CHOP-R di prima linea.</p>
--	--

	<ol style="list-style-type: none">3. Presenza di linfoma gastrico, del sistema nervoso centrale o testicolare alla prima diagnosi.4. Trasformazione istologica di NHL di basso grado.5. Sieropositività conosciuta per HCV o antigene superficiale dell'epatite B (HBsAg).6. Storia conosciuta di infezione da HIV.7. Funzione epatica anormale: bilirubina totale $> 1.5 \times \text{ULN}$ (upper limit of normal) o ALT $> 2.5 \times \text{ULN}$ entro una settimana dalla randomizzazione.8. Funzione renale anormale: creatinina sierica $> 2.0 \times \text{ULN}$ entro una settimana dalla randomizzazione.9. Assenza di recupero dagli effetti tossici della terapia CHOP-R.10. Ipersensibilità conosciuta per anticorpi o proteine murini o chimerici.11. Terapia G-CSF (Granulocyte Colony Stimulate Factor) o GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) entro due settimane (o quattro settimane se stabilizzato) prima dello screening di laboratorio.12. Concomitante malattia medica severa e/o non controllata (es. diabete non controllato, scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardio entro 6 mesi dallo studio, ipertensione instabile
--	---

	<p>e non controllata, insufficienza renale cronica, o infezione attiva non controllata) che possono compromettere la partecipazione allo studio.</p> <p>13. Pazienti maschi e femmine fertili non disponibili a praticare una efficace contraccezione durante lo studio o incapaci e non disponibili a continuare la contraccezione per 12 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose del trattamento.</p> <p>14. Donne in gravidanza o che allattano al seno.</p> <p>15. Trattamento con farmaci indagati meno di 4 settimane prima del giorno di inizio del trattamento o assenza di recupero dagli effetti tossici di tale terapia.</p> <p>16. Interventi chirurgici meno di 4 settimane prima del giorno di inizio del trattamento o assenza di recupero dagli effetti tossici di tale intervento.</p> <p>17. Concomitante uso di corticosteroidi sistemici per qualsiasi ragione eccetto come pre-medicazione in caso di allergie sospette o conosciute</p> <p>18. Pazienti incapaci o che non vogliono adeguarsi al protocollo.</p>
<p>[90]Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin)</p>	<p>Anticorpo monoclonale specifico per l'antigene CD-20 dei linfociti B maligni e normali. L'isotopo ittrio-90 è un β emittente che distrugge le cellule</p>

	bersaglio e quelle vicine. (5mm di tessuto intorno)
CHOP	Ciclofosfamide+Doxorubicina+Vincristina+Prednisone
Rituximab	<p>Anticorpo monoclonale che si lega al CD20, una proteina transmembrana espressa sulla superficie del linfociti B sani e neoplastici e marcandola ne permette la distruzione ad opera del sistema immunitario.</p> <p>L'associazione con CHOP migliora la durata della sopravvivenza libera da eventi, la sopravvivenza globale e tutti i parametri secondari.</p>
Bevacizumab	<p>Anticorpo monoclonale che si lega al fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari (VEGF) impedendo a quest'ultimo di legarsi ai suoi recettori sulle cellule endoteliali. Il blocco dell'attività biologica del VEGF riduce la vascolarizzazione dei tumori impedendo la crescita tumorale. È stata verificata la sua efficacia nel trattamento del carcinoma metastatico del colon, retto e mammella.</p>

7.2.7 Studio Cell-Genesys G-0029 (VITAL-1)

Titolo	Studio di fase III, randomizzato, aperto di CG1940 e CG8711 rispetto al Docetaxel e Prednisone in pazienti con
--------	--

	tumore della prostata metastatica ormone refrattario che non hanno ricevuto chemioterapia in precedenza.
Stato	Chiuso.
Obiettivo	Questo studio si propone di confrontare la durata della sopravvivenza tra GVAX immunoterapia per il tumore della prostata e trattamento chemioterapico in pazienti con tumore prostatico che non rispondono a ormono-terapia, con metastasi documentate e che non sono stati trattati con chemioterapia in passato.
Patologia	Tumore della prostata.
Farmaco	Vaccino: immunoterapia con vaccino prostatico allogenico. Farmaco: chemioterapia (Taxotere e Prednisone)
Fase	Fase III.
Tipo di studio	Interventistico.
Disegno dello studio	Trattamento, randomizzato, aperto, controllo attivo, somministrazioni parallele, studio dell'efficacia e della sicurezza.
Eleggibilità	Età: da 18 anni. Sesso:maschi.
Criteri	a) Di inclusione: 1. diagnosi confermata o storia clinica coerente con adenocarcinoma della prostata. 2. Tumore prostatico metastatica ritenuto non responsivo o refrattario all'ormono-terapia.

	<ol style="list-style-type: none"> 3. Metastasi a distanza. 4. Qualunque Gleason Score. 5. <i>Performance status</i> 0-2. <p>b) Di esclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. precedenti trattamenti chemioterapici. 2. Precedenti immunoterapie. 3. Precedenti trattamenti con terapia genetica 4. Dolore legato al tumore.
Vaccino per il tumore della prostata (GVAX)	Stimola la risposta immunitaria del paziente contro le cellule tumorale. Il vaccino comprende le cellule tumorali che sono state geneticamente modificate a secernere GM-CSF, un ormone immunostimolante che gioca un ruolo chiave nella stimolazione della risposta immunitaria dell'organismo al vaccino.

7.2.8 Studio Hoffmann-La Roche BO20603

Titolo	Studio randomizzato, a doppio cieco con controllo <i>placebo</i> per confrontare l'effetto dell'Avastin (Bevacizumab) in combinazione con MabThera (Rituximab) + chemioterapia CHOP (RA-CHOP) rispetto a MabThera + CHOP da solo (R-CHOP), sulla sopravvivenza libera da progressione di malattia in pazienti precedentemente non trattati con linfoma diffuso a grandi cellule B CD-20 positivo.
Stato	In atto.

Obiettivo	Questo studio confronta l'efficacia e la sicurezza dei due regimi farmacologici. I pazienti vengono randomizzati in 8 cicli di trattamento con R-CHOP più Avastin, o R-CHOP più <i>placebo</i> . Il trattamento con Avastin/ <i>placebo</i> e R-CHOP viene somministrato 2 o 3 volte la settimana, e l'Avastin viene dato a una dose media settimanale di 5mg/kg (10 mg per 2 cicli settimanali e 15 mg/kg per 3 cicli settimanali). I pazienti che rispondono continuano con l'Avastin in monoterapia (15mg/kg ogni 3 settimane) per un anno. Il tempo di trattamento previsto è 3-12 mesi e le dimensioni del campione <i>target</i> sono più di 500 individui.
Patologia	Linfoma a cellule B.
Farmaco	Bevacizumab (Avastin).
Fase	fase III.
Tipo di studio	Interventistico.
Disegno dello studio	Trattamento, randomizzato, doppio cieco, controllo <i>placebo</i> , somministrazioni parallele.
Misura primaria	Sopravvivenza libera da progressione di malattia.
Misura secondaria	a) Efficacia: 1. sopravvivenza totale; 2. sopravvivenza libera da eventi; 3. sopravvivenza libera da malattia; 4. percentuale di risposte totali; 5. percentuali di risposte complete. b) Sicurezza: parametri di laboratorio

Eleggibilità	Età: da 18 anni Sesso: entrambi
Criteri	Di inclusione: 1. pazienti adulti, età ≥ 18 anni. 2. Linfoma diffuso a grandi cellule B CD-20 positivo. 3. Malattia a rischio basso-intermedio, alto-intermedio o alto e/o tumore <i>bulky</i> (7,5 cm). 4. <i>performance status</i> 0-2. Di esclusione: 1. Trattamenti precedenti per linfoma diffuso a grandi cellule B. 2. Altre varianti del linfoma non-Hodgkin oltre il DLBCL (Diffuse Large B Cell Lymphoma).
CHOP	Ciclofosfamide+Doxorubicina+Vincristina+Prednisone
Rituximab	Anticorpo monoclonale che si lega al CD20, una proteina transmembrana espressa sulla superficie dei linfociti B sani e neoplastici e la sua presenza permette la distruzione ad opera del sistema immunitario. L'associazione con CHOP migliora la durata della sopravvivenza libera da eventi, la sopravvivenza globale e tutti i parametri secondari.
Bevacizumab	Anticorpo monoclonale che si lega al fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari (VEGF) impedendo a quest'ultimo di legarsi ai suoi recettori sulle cellule endoteliali. Il blocco dell'attività biologica del VEGF riduce la vascolarizzazione dei tumori impedendo la crescita tumorale. È stata

	verificata la su efficacia nel trattamento del carcinoma metastatico del colon, retto e mammella.
--	---

7.2.9 Studio Ipsen 2-55-52030-726

Titolo	Studio randomizzato, di fase III, a doppio cieco, comparativo stratificato, con controllo <i>placebo</i> , a gruppi paralleli, multicentrico, per valutare gli effetti di un'iniezione sottocutanea profonda di Lanreotide Autogel 120mg somministrato ogni 28 giorni sulla sopravvivenza libera da progressione del tumore in pazienti con tumore endocrino entero-pancreatico non funzionante.
Stato	In atto.
Obiettivo	Questo studio confronta la differenza tra il Lanreotide Autogel e il <i>placebo</i> sulla sopravvivenza libera da progressione in pazienti con tumore endocrino nel pancreas e intestino.
Patologia	Tumori endocrini.
Farmaco	Lanreotide (formulazione Autogel) 120 mg somministrato ogni 28 giorni per un periodo massimo di 2 anni.
Fase	Fase III.
Tipo di studio	Interventistico.
Disegno dello studio	Trattamento, randomizzato, doppio cieco, controllo <i>placebo</i> ,

	somministrazioni parallele, studio dell'efficacia.
Misura primaria	Tempo o della progressione della malattia o della morte entro 96 settimane dopo la prima somministrazione del farmaco in studio.
Misura secondaria	a) Confrontare gli effetti del Lanreotide Autogel e <i>placebo</i> sul tempo di progressione, della vita qualità e <i>markers</i> tumorali. b) Valutare gli effetti locali del trattamento. c) Valutare il profilo farmacocinetico del Lanreotide.
Eleggibilità	Età: 18 anni. Sesso: entrambi.
Criteri	a) Di inclusione: 1. tumori endocrini pancreatici o intestinali con avanzamento localizzato o malattia metastatica. 2. Sintomi non collegati a ormoni. 3. Tumori bene o moderatamente differenziati confermati con l'istologia. 4. Lesioni tumorali misurabili con TC o RM. b) Di esclusione: 1. precedenti trattamenti con analoghi della somatostatina meno di 6 mesi prima e per più di 15 giorni. 2. Trattamenti entro gli ultimi 6 mesi con interferone, chemioembolizzazione o chemioterapia o in ciascun momento con radionucleotide.

	<p>3. Tumori precedenti eccetto carcinoma a cellule basali e/o carcinoma in situ della cervice/utero e/o pazienti trattati con intento curativo e liberi da malattia da almeno 5 anni.</p> <p>4. Gravidanza o allattamento.</p> <p>5. Le donne devono usare adeguati contraccettivi durante lo studio.</p>
Lanreotide autogel	<p>Formula a rilascio prolungata. Il lanreotide è un octapeptide analogo della somatostatina. Come la somatostatina agisce inibendo varie funzioni endocrine, neuroendocrine, esocrine e paracrine. Ha alta affinità di legame per i recettori della somatostatina umana (SSTR) 2 e 5 e ciò viene considerato il principale meccanismo dell'inibizione del GH.</p> <p>Permette di controllare la proliferazione cellulare attraverso due meccanismi: uno diretto che implica il legame della sostanza al recettore, l'altro indiretto attraverso l'inibizione di alcuni fattori di crescita (IGF-1, EGF) mediato dall'inibizione del GH.</p>

7.2.10 Studio Novartis CRAD001C2239

Titolo	Studio di fase II, aperto, stratificato, a singolo braccio dell'Everolimus in pazienti con tumore neuroendocrino
--------	--

	pancreatico (NET) avanzato dopo fallimento di chemioterapia citotossica.
Stato	Chiuso.
Obiettivo	L'obiettivo di questo studio è di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'Everolimus nei trattamenti del tumore neuroendocrino pancreatico (NET) non responsivo a chemioterapia citotossica. Tutti i pazienti vengono trattati con Everolimus finché non viene documentata una progressione del tumore utilizzando i criteri <i>standard</i> che misurano la dimensione del tumore (RECIST) o finché non si verificano effetti tossici inaccettabili o finché il paziente o gli sperimentatori richiedono l'interruzione del trattamento.
Patologia	Tumore neuroendocrino. Carcinoma neuroendocrino. Neoplasia pancreaticata. Tumore degli isolotti pancreatici.
Farmaco	Everolimus.
Fase	Fase II e fase III.
Tipo di studio	Interventistico.
Disegno dello studio	Trattamento, non-randomizzato, somministrazioni a singolo gruppo, studio dell'efficacia e della sicurezza.
Misura primaria	Effetto dell'Everolimus sulla diminuzione delle dimensioni del tumore.
Misura secondaria	a) Durata dell'effetto dell'Everolimus sulle dimensioni del tumore. b) Effetto dell'Everolimus in

	<p>associazione con Octreotide Acetato sulla diminuzione delle dimensione tumorali.</p> <p>c) Il tipo, il numero e la severità degli effetti locali dell'Everolimus da solo, o dell'Everolimus in associazione con l'Octreotide Acetato.</p> <p>d) Il rilevamento della quantità di Everolimus nel sangue rispetto al tempo e se questa cambia quando viene dato in combinazione con l'Octreotide Acetato in iniezione.</p>
Eleggibilità	<p>Età: da 18 anni.</p> <p>Sesso: entrambi.</p>
Criteri	<p>a) Di inclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NET pancreatico confermato da biopsia avanzato (non resecabile e metastatico). 2. Carcinoma neuroendocrino di grado basso o intermedio confermato. 3. Progressione di malattia oggettiva definita dai criteri RECIST mentre riceve chemioterapia citotossica o in qualunque momento dopo aver ricevuto un'adeguata dose di chemioterapia citotossica (es. almeno 3 cicli consecutivi o un mese di trattamento con lo stesso farmaco citotossico o regime farmacologica). 4. Presenza di almeno una lesione misurabile usando i criteri RECIST allo <i>screening</i> (TC o RM). 5. Adeguata funzione del midollo

	<p>osseo, epatica e renale.</p> <p>b) Di esclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pazienti con carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato. 2. Embolizzazione dell'arteria epatica negli ultimi 6 mesi. 3. Precedenti terapie con Everolimus o altre rapamicine (Sirolimus, Temsirolimus). 4. Altri tumori concomitanti. 5. Altre serie infezioni intercorrenti o patologie cliniche non tumorali non controllate.
Everolimus	<p>Nuovo derivato della Rapamicina che agisce direttamente inibendo la crescita e la proliferazione delle cellule tumorali e indirettamente attraverso l'inibizione della neo-angiogenesi. A livello cellulare e molecolare esso agisce inibendo la proteina mTOR, una proteina che regola la crescita, la proliferazione e la sopravvivenza della cellula.</p>
Octreotide Acetato (Sandostatina LAR)	<p>Octapeptide a lunga azione con proprietà farmacologiche simili a quelle della somatostatina naturale. È quindi un potente inibitore del Gh (ormone della crescita), del glucagone e dell'insulina. È inoltre un soppressore dell' LH (ormone luteotropo), del GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone), diminuisce il flusso ematico</p>

	splacnico e inibisce il rilascio della serotonina, gastrina, peptide vasoattivo intestinale, secretina, motilina e polipeptide pancreatico. Si usa nel trattamento dei sintomi associati con tumori carcinoidi metastatico (<i>flushing</i> e diarrea) e con il peptide vasoattivo intestinale (VIP) secreto da adenomi.
--	---

7.2.11 Studio Novartis CRAD001C2325

Titolo	Studio randomizzato, doppio cieco con controllo <i>placebo</i> , multicentrico, di fase III in pazienti con tumore carcinoido avanzato che stanno ricevendo Octreotide Depot (a lento rilascio) e Everolimus 10 mg/ die o Octreotide Depot e <i>placebo</i> .
Stato	In atto.
Obiettivo	L'obiettivo di questo studio è di valutare se Everolimus 10mg/die aggiunto al trattamento con Octreotide Depot prolunghi la sopravvivenza libera da malattia rispetto al trattamento con Octreotide da solo in pazienti con tumore carcinoido avanzato.
Patologia	Tumore carcinoido. Sindrome maligna da carcinoidi.
Farmaco	Everolimus.
Fase	Fase III.
Tipo di studio	Interventistico.

Disegno dello studio	Trattamento, randomizzato, a doppio cieco, controllo <i>placebo</i> , somministrazioni parallele, studio dell'efficacia e della sicurezza.
Misura primaria	Valutare l'attività clinica dell'Everolimus più l'Octreotide sulla sopravvivenza libera da progressione, definita dai criteri RECIST, in pazienti con tumore carcinomatoide avanzato.
Misura secondaria	<p>a) Effetto dell'Everolimus sulla diminuzione delle dimensioni del tumore e sui relativi <i>endpoints</i> tumorali (percentuale della migliore risposta totale- della risposta completa e parziale, durata della risposta).</p> <p>b) Effetto dell'Everolimus sulla sopravvivenza totale.</p> <p>c) Cambiamenti dei marcatori tumorali causati dal trattamento.</p> <p>d) Sicurezza e tollerabilità del regime di trattamento Everolimus 10mg/die più Octreotide.</p>
Eleggibilità	<p>Età: da 18 anni.</p> <p>Sesso: entrambi.</p>
Criteri	<p>a) Di inclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. tumore carcinomatoide avanzato (non resecabile e metastatico). 2. Carcinoma neuroendocrino di grado basso o intermedio confermato. 3. Progressione di malattia documentata nei 12 mesi precedenti all'arruolamento. 4. Malattia misurabile determinata da

	<p>TC scan trifasico o RM.</p> <p>b) Di esclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pazienti con carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato, alto grado, adenocarcinoidi, carcinoma a cellule globulari, o carcinoma a piccole cellule. 2. Embolizzazione dell'arteria epatica negli ultimi 6 mesi o crioablazione di metastasi epatiche nei 2 mesi precedenti all'arruolamento. 3. Precedenti terapie con inibitori della mTOR (Sirolimus, Temsirolimus, Everolimus). 4. Intolleranza o ipersensibilità all'Octreotide, Everolimus o altre rapamicine. 5. Condizioni cliniche severe o incontrollate. 6. Trattamento cronico con corticosteroidi o altri agenti immunosoppressivi. 7. Altri tumori primitivi negli ultimi 3 anni.
Everolimus	<p>Nuovo derivato della Rapamicina che agisce direttamente inibendo la crescita e la proliferazione delle cellule tumorali e indirettamente attraverso l'inibizione della neo-angiogenesi. A livello cellulare e molecolare esso agisce inibendo la proteina mTOR, una proteina che regola la crescita, la proliferazione e la sopravvivenza della</p>

	cellula.
Octreotide Acetato (Sandostatina LAR)	Octapeptide a lunga azione con proprietà farmacologiche simili a quelle della somatostatina naturale. È quindi un potente inibitore del Gh, del glucagone e dell'insulina. È inoltre un soppressore della risposta dell' LH, al GnRH, diminuisce il flusso ematico splacnico e inibisce il rilascio della serotonina, gastrina, peptide vasoattivo intestinale, secretina, motilina e polipeptide pancreatico. Si usa nel trattamento dei sintomi associati con tumori carcinoidi metastatico (<i>flushing</i> e diarrea) e con il peptide vasoattivo intestinale (VIP) secreto da adenomi,

7.2.12 Studio Novartis CRAD001K2324

Titolo	Studio randomizzato, a doppio cieco di fase III del RAD001 10 mg/d più le migliori cure di supporto rispetto al <i>placebo</i> più le migliori cure di supporto nel trattamento dei pazienti con tumore pancreatico neuroendocrino (NET) avanzato.
Stato	In atto.
Obiettivo	L'obiettivo di questo studio è valutare la sopravvivenza libera da progressione nei pazienti in trattamento con Everolimus 10mg/d più le migliori cure

	di supporto rispetto ai pazienti trattati con <i>placebo</i> più le migliori cure di supporto in tumori neuroendocrino avanzati.
Patologia	Tumori neuroendocrino avanzati.
Farmaco	Everolimus.
Fase	Fase III.
Tipo di studio	Interventistico.
Disegno dello studio	Trattamento, randomizzato, doppio cieco, controllo <i>placebo</i> , somministrazioni parallele, studio della sicurezza e efficacia.
Misura primaria	Valutare l'attività clinica dell'Everolimus più le migliori cure di supporto sulla sopravvivenza libera da progressione, definita dai RECIST, in pazienti con tumore neuroendocrino avanzato.
Misura secondaria	Valutare gli effetti dell'Everolimus su altri <i>endpoint</i> tumorali: percentuale di risposta oggettiva (risposta completa e risposta parziale), durata della risposta da confrontare con la sopravvivenza totale tra i 2 bracci dello studio.
Eleggibilità	Età: da 18 anni. Sesso: entrambi.
Criteri	a) Di inclusione: 1. NET pancreatico confermato da biopsia avanzato (non resecabile e metastatico). 2. Malattia misurabile con valutazione radiologica. 3. Adeguata funzione del sangue.

	<p>4. <i>Performance status</i> tra 0 e 2, capacità di stare alzato la maggior parte del tempo.</p> <p>5. Pazienti adulti ≥ 18 anni.</p> <p>6. Donne che possono rimanere incinte devono avere il test di gravidanza negativo.</p> <p>7. Consenso informato dei pazienti che devono concordare con le linee guida locali.</p> <p>b) Di esclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pazienti con forme severe di carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato, alto grado, adenocarcinoidi, carcinoma a cellule globulari, o carcinoma a piccole cellule. 2. Altre chemioterapie, immunoterapie o radioterapie nelle 4 settimane prime dell'inizio dello studio. 3. Embolizzazione dell'arteria epatica negli ultimi 6 mesi (1 mese se ci sono altri siti di malattia misurabile) o crioablazione/ablazione a radiofrequenza di metastasi epatiche nei 2 mesi precedenti all'arruolamento. 4. Precedenti terapie con inibitori della mTOR (Sirolimus, Temsirolimus, Everolimus). 5. Diabete mellito non controllato in pazienti con severe o non controllate condizioni cliniche 6. Trattamento cronico con corticosteroidi o altri agenti
--	---

	<p>immunosoppressivi.</p> <p>7. Pazienti con storia conosciuta di sieropositività all'HIV.</p> <p>8. Altri tumori concomitanti o precedenti il momento dell'arruolamento.</p>
Everolimus	<p>Nuovo derivato della Rapamicina che agisce direttamente inibendo la crescita e la proliferazione delle cellule tumorali e indirettamente attraverso l'inibizione della neo-angiogenesi. A livello cellulare e molecolare esso agisce inibendo la proteina mTOR, una proteina che regola la crescita, la proliferazione e la sopravvivenza della cellula.</p>

7.2.13 Studio Pfizer A4061027

Titolo	<p>Studio di fase II dell'agente anti-angiogenetico AG-013736 in pazienti con metastasi refrattarie a I¹³¹ o tumore della tiroide papillare, follicolare o a cellule di Hurtle localmente avanzato, non resecabile che sono refrattari o intolleranti o che hanno controindicazioni cliniche al trattamento con Doxorubicina.</p>
Stato	In atto.
Obiettivo	Determinare quanto sia efficace AG-013736 nella riduzione del tumore della

	<p>tiroide resistente a radio-iodio e Doxorubicina. Doxorubicina è il farmaco approvato dalla FDA (Food and Drug Administration) per il trattamento del tumore della tiroide. I pazienti arruolati in questo studio ricevono 5 mg di farmaco in compresse 2 volte al giorno con i pasti finché il tumore è sotto controllo. Scansioni TC vengono eseguite regolarmente per valutare la riduzione tumorale.</p>
Patologia	<p>Neoplasie della tiroide. Tumore papillare, follicolare, a cellule ossifile.</p>
Farmaco	AG-013736.
Fase	Fase II.
Tipo di studio	Interventistico.
Disegno dello studio	Trattamento, non-randomizzato, aperto, non-controllato, somministrazioni a singoli gruppi, studio dell'efficacia e della sicurezza.
Misura primaria	Percentuale di risposta oggettiva in accordo con i criteri RECIST.
Misura secondaria	<p>a) Profilo di sicurezza dell' AG-013736. b) Sopravvivenza libera da progressione. c) Durata della risposta. d) Sopravvivenza totale. e) Pazienti che riportano dei risultati.</p>
Eleggibilità	<p>Età: da 18 anni. Sesso: entrambi.</p>
Criteri	<p>a) Di inclusione: 1. metastasi radioiodio refrattarie o</p>

	<p>tumore della tiroide papillare, follicolare o a cellule di Hurtle localmente avanzato non resecabile dimostrato istologicamente più fallimento, intolleranza o controindicazioni alla terapia con Doxorubicina.</p> <p>2. Almeno una lesione target misurabile, come definita dai RECIST.</p> <p>b) Di esclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. lesione polmonare centrale che coinvolge i maggiori vasi ematici. 2. Linfoma tiroideo o istologia positiva per tumore tiroideo anaplastico o midollare. 3. Precedenti trattamenti con agenti anti-angiogenetici. 4. Infarto del miocardio, angina severa/instabile, <i>bypass</i> nelle arterie coronariche/periferiche, scompenso cardiaco congestizio sintomatico, <i>ictus</i> o TIA, trombosi venosa profonda o embolia polmonare nei 12 mesi precedenti.
AG-013736	<p>Piccola molecola inibitrice della tirosin chinasi che agisce inibendo selettivamente VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor), PDGF (platelet-derived growth factor) , componenti essenziali nell'angiogenesi tumorale. Il risultato è l'inibizione dell'angiogenesi e della proliferazione delle cellule tumorali.</p>

7.2.14 Studio Pfizer A8501002

Titolo	Studio internazionale, randomizzato, aperto, fase III di Gemcitabina/Cisplatino più PF-3512676 rispetto a Gemcitabina/Cisplatino da soli nel trattamento di prima linea di pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule avanzato.
Stato	Chiuso.
Obiettivo	Valutare l'efficacia e la sicurezza del PF-3512676 somministrato in associazione con Gemcitabina/Cisplatino nel trattamento di prima linea in pazienti con NSCLC (non-small cell lung cancer) localmente avanzato o metastatica e confrontare questo rispetto all'efficacia e sicurezza della Gemcitabina/Cisplatino da soli.
Patologia	Tumore del polmone non a piccole cellule.
Farmaco	Gemcitabina. Cisplatino. PF-3512676.
Fase	Fase III.
Tipo di studio	Interventistico.
Disegno dello studio	Trattamento, randomizzato, aperto, controllo attivo, somministrazioni parallele, studio dell'efficacia e della sicurezza.
Misura primaria	Sopravvivenza totale.
Misura	a) Percentuale di risposta totale

secondaria	<p>confermata oggettivamente.</p> <p>b) Durata della risposta.</p> <p>c) Sopravvivenza libera da progressione.</p> <p>d) Tempo alla progressione tumorale.</p> <p>e) Profilo di sicurezza totale.</p> <p>f) Pazienti che raggiungono risultati.</p> <p>g) Farmacocinetica.</p>
Eleggibilità	<p>Età: da 18 anni.</p> <p>Sesso: entrambi.</p>
Criteri	<p>a) Di inclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NSCLC avanzato in stadio IIIB con versamento pleurico o in stadio IV. 2. Non precedenti trattamenti sistemici per NSCLC con chemioterapia, immunoterapia, modificatori della risposta biologica o altri farmaci in studio. 3. <i>Performance status</i> 0 o 1. <p>b) Di esclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. tumore del polmone a piccole cellule o carcinoide. 2. Metastasi al SNC conosciute. 3. Pre-esistente malattia autoimmune o anticorpo mediata.
PF-3512676 (CpG 7909)	<p>Oligonucleotide sintetico immunomodulatore agisce come agonista del Toll-like recettore 9 (TLR9) presente nelle cellule B e nelle cellule dendritiche plasmocitoidi. Attraverso l'azione del recettore TLR9 stimola la proliferazione dei linfociti B, accresce la produzione di anticorpi antigene specifici e induce la</p>

	produzione di interferone, la secrezione di interleuchina 10 e l'attività dei linfociti <i>natural killer</i> .
--	---

7.2.15 Studio Sanofi-Aventis ARD6122; AVE0005

Titolo	Studio multicentrico, randomizzato, doppio cieco, a bracci paralleli della sicurezza e efficacia del AVE0005 somministrato ogni 2 settimane in pazienti con resistenza al Platino e Topotecano e/o con resistenza alla Doxorubicina liposomiale con tumore avanzato dell'ovaio.
Stato	In atto.
Obiettivo	L'obiettivo principale di questo studio è di confrontare la percentuale di risposta oggettiva dell'AVE0005 (VEGF Trap) 4.0 mg/kg e 2.0 mg/kg endovena ogni 2 settimane con controllo storico in pazienti con adenocarcinoma ovarico epiteliale avanzato (incluse le tube di Falloppio e peritoneo) resistente a Platino e Topotecano e/o Doxorubicina liposomiale. Obiettivo secondario è la valutazione supplementare dell'efficacia, sicurezza, farmacocinetica, immunogenicità, potenziale biologico e marcatori farmacogenomici dell'attività del farmaco in studio, e qualità della vita in

	rapporto alla salute.
Patologia	Tumore ovarico.
Farmaco	AVE0005.
Fase	Fase II.
Tipo di studio	Interventistico.
Disegno dello studio	Trattamento, randomizzato, a doppio cieco, controllo storico, somministrazioni parallele, studio dell'efficacia e della sicurezza.
Misura primaria	Percentuale di risposta oggettiva.
Misura secondaria	<ul style="list-style-type: none"> a) Beneficio clinico della risposta. b) Durata della risposta (DR). c) Percentuale di risposta dei marcatori tumorali. d) Tempo alla progressione tumorale. e) Tempo alla progressione dei marcatori. f) Sopravvivenza libera da malattia. g) Sopravvivenza totale. h) Sicurezza.
Eleggibilità	<p>Età: da 18 anni.</p> <p>Sesso: femmine.</p>
Criteri	<p>a) Di inclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. adenocarcinoma ovarico epiteliale (inclusendo tube e peritoneo) confermato istologicamente. 2. Trattamenti precedenti con almeno 2 regimi di trattamento nella malattia avanzata 3. Resistenza al platino definita dalla ripresa o dalla progressione della malattia durante o dopo il trattamento, o

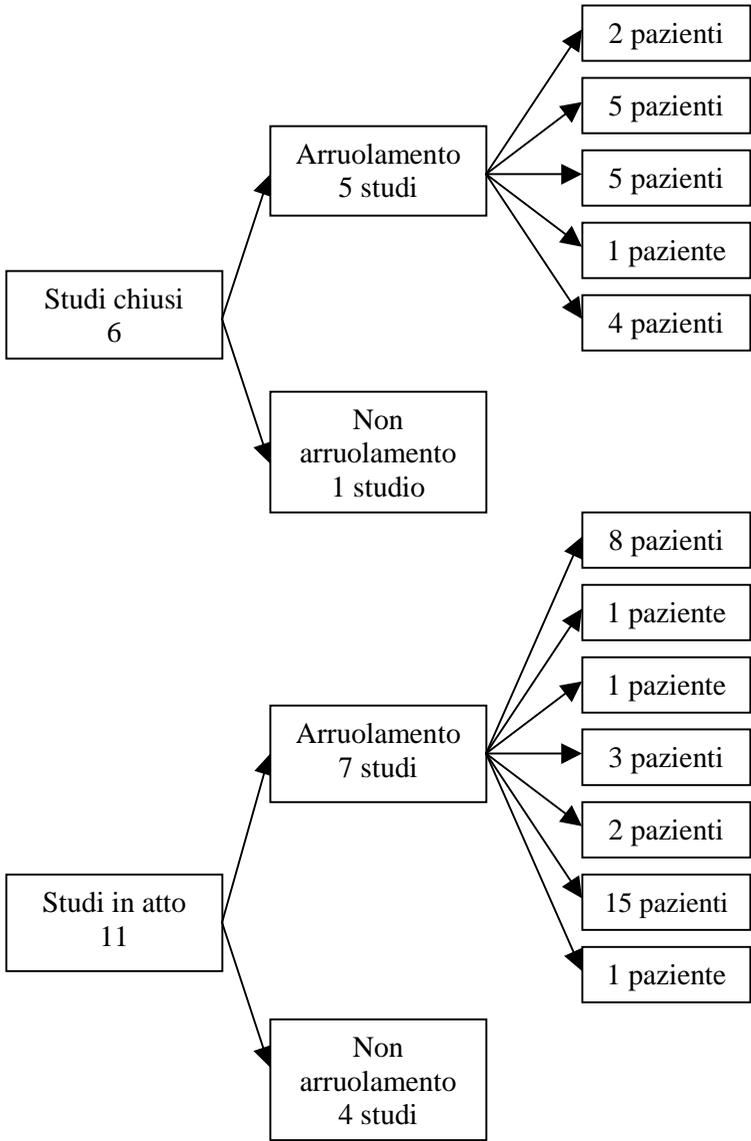
	<p>intolleranza al farmaco.</p> <p>4. Resistenza al Topotecano e/0 alla Doxorubicina liposomiale definita dalla ripresa o progressione della malattia durante o dopo il trattamento, o intolleranza al farmaco.</p> <p>5. Evidenza di almeno una lesione unidimensionale misurabile con TC o RM in accordo con i criteri RECIST che non è stata trattata con chirurgia o radioterapia.</p> <p>b) Di esclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. diagnosi di qualunque altra neoplasia maligna negli ultimi 5 anni, eccetto il carcinoma a cellule basali o squamose della pelle adeguatamente trattato, o il carcinoma della cervice uterina in situ. 2. Trattamenti precedenti con il fattore di crescita vascolare endoteliali (VEGF) o recettore inibitore del VEGF. 3. Più di 3 regimi chemioterapici nel trattamento della malattia avanzata. 4. Ipertensione non controllata.
<p>AVE0005 (VEGF Trap)</p>	<p>Fusione in un'unica proteina della porzione Fc dell'IgG1 umano con il principale dominio extracellulare del sito di legame del recettore del fattore di crescita vascolare umano 1 (VEGFR1) e 2 (VEGFR2) che agisce come un recettore solubile del VEGF ad alta affinità e come un potente inibitore dell'angiogenesi.</p>

8. Risultati

Fino ad oggi abbiamo censito 17 studi clinici di cui 11 in atto e 6 conclusi.

Sono stati arruolati 48 pazienti per un totale di 96 esami di cui 91 TC e 5 Rx scheletro. Di questi esami 17 sono stati eseguiti come *screening* in pazienti che poi non sono stati arruolati nello studio perché non ritenuti idonei al protocollo. Ogni protocollo prevede infatti criteri di inclusione e di esclusione allo studio che permettono di selezionare pazienti con caratteristiche analoghe e predefinite in modo da rendere la sperimentazione il più possibile omogenea e di limitare eventuali *bias*. Per tale ragione inoltre, non tutti i protocolli hanno arruolato pazienti, in particolare 4 studi non hanno trovato pazienti con requisiti tali da soddisfare i criteri di inclusione presso il nostro centro ed uno ha appena cominciato il reclutamento dei pazienti.

Tab. 5 Censimento studi svolti presso il Dipartimento di Radiologia Diagnostica e Interventistica dal 2004 al 2007



Come si evince dalla Tabella 5 il numero dei pazienti arruolati negli studi varia in funzione di una serie di variabili riferite all'area geografica, all'incidenza della patologia, allo sviluppo del centro etc.

8.1 LAVORO RADIOLOGICO

Indipendentemente dal reclutamento di pazienti il *labor* radiologico nelle fasi iniziali è alquanto complesso e coinvolge diverse figure professionali.

Una volta contattati dai diversi reparti coinvolti nello studio e dai responsabili della conduzione dello studio clinico si costituisce una *équipe* radiologica composta da: coordinatore dello studio, radiologo responsabile, collaboratori e tecnici di radiologia.

A tale *équipe* spetta il compito di discutere come implementare il protocollo in questione con i reparti coinvolti e con i referenti dello studio, al fine di favorire la migliore gestione possibile dei pazienti.

Il radiologo responsabile deve poi compilare dei moduli informativi circa le apparecchiature utilizzate nello

studio. Il tecnico di radiologia è responsabile della preparazione e dell'invio su supporto digitale di *test* per verificare l'idoneità delle apparecchiature.

Una volta ottenuta l'ammissione, può iniziare l'arruolamento dei pazienti nello studio.

Ad un esame *baseline*, eseguito prima dell'inizio del trattamento, fanno seguito, ad intervalli regolari e stabiliti dal protocollo, successivi controlli che vengono eseguiti nelle medesime condizioni così da rendere omogenei tutti gli esami e garantire un migliore confronto. Il radiologo responsabile analizza le immagini acquisite e procede alla refertazione e all'eventuale confronto con i precedenti.

Quindi, l'esame viene anonimizzato e registrato su supporto digitale per essere inviato alla lettura centralizzata insieme al modulo cartaceo, contenente informazioni sul paziente.

Questo processo comporta un notevole impegno di risorse in termini di "ore uomo", che può essere calcolato come segue:

- n studi * fase preliminare (raccolta dati e preparazione del *data set* di prova)

- n esami * fase di studio (durata acquisizione + durata refertazione e misurazione delle lesioni + preparazione media es. CD o copie di pellicole + compilazione *forms*)

Dalla nostra casistica emerge che le ore uomo radiologiche sono circa:

- 30 min per l'acquisizione delle immagini;
- 40 min per la refertazione e la misurazione delle lesioni;
- 10 min per la preparazione media;
- 20 min per la compilazione dei moduli cartacei.

Considerando che gli esami eseguiti sono 96 si calcola che le ore uomo radiologiche siano: $96 \times (30\text{min} + 40\text{min} + 10\text{min} + 20\text{min})$ per un totale di 160 ore.

Per la fase preliminare di ogni studio si può quantificare un impegno di circa 5 ore/studio.

In totale quindi, la nostra partecipazione ai 17 studi clinici ha comportato un impegno di 245 ore uomo, confermando l'importante coinvolgimento della Radiologia nella sperimentazione clinica dei nuovi

farmaci, sia che lo studio arruoli i pazienti sia che si concluda senza aver reclutato soggetti.

9. L'esempio dei TNE

Di tutti gli studi censiti prendiamo adesso come esempio lo studio CRAD001C2325. L'obiettivo di questo studio è di valutare se Everolimus 10mg/die aggiunto al trattamento con Octreotide Depot prolunghi la sopravvivenza libera da malattia rispetto al trattamento con Octreotide da solo in pazienti con tumore carcinoide avanzato.

9.1 TUMORI CARCINOIDI [24]

I tumori carcinoidi fanno parte dei tumori neuroendocrini gastrointestinali (TNE) che originano dal sistema neuroendocrino diffuso del sistema gastrointestinale, costituito da cellule secernenti peptidi con differenti profili ormonali, a seconda della loro origine, insieme ai tumori endocrini del pancreas (TEP), detti anche tumori degli isolotti pancreatici.

9.1.1 Epidemiologia

L'incidenza dei carcinoidi clinicamente significativi è compresa tra 7 e 13 casi per milione l'anno, mentre casistiche autoptiche hanno mostrato un'incidenza di carcinoidi maligni compresa tra 21 e 84 casi per milione l'anno.

9.1.2 Classificazione

I tumori carcinoidi sono frequentemente classificati sulla base della loro sede di origine (porzione cefalica, porzione intermedia e porzione terminale dell'intestino) dal momento che i tumori che originano dalla stessa sede anatomica presentano manifestazioni cliniche, caratteristiche istochimiche e prodotti di secrezione simili.

9.1.3 Localizzazione

I tumori carcinoidi possono interessare pressoché tutti i tessuti del tratto gastrointestinale. Nella maggior parte dei casi (70%) originano da una delle seguenti quattro sedi: bronchi, digiuno/ileo, retto, appendice. Nel passato i tumori carcinoidi venivano ritrovati più frequentemente

nell'appendice (40%), attualmente la sede di più frequente riscontro sono i bronchi (32%). Nel complesso, il tratto GI è la sede più comune dei tumori carcinoidi (74%), seguita con il 25 % dalle vie respiratorie.

9.1.4 Decorso

I carcinoidi spesso mostrano un comportamento maligno. Un certo numero di fattori influenza la sopravvivenza del paziente e l'aggressività del tumore (Tab. 6).

Fattori prognostici nei tumori carcinoidi

- Presenza di metastasi epatiche
- Estensione delle metastasi epatiche
- Presenza di metastasi linfonodali
- Entità dell'invasione
- Sede del tumore primitivo
- Dimensioni del tumore primitivo
- Varie caratteristiche istologiche
 - Grado di differenziazione del tumore
 - Elevati indici di proliferazione
 - Elevata conta mitotica
 - Invasione vascolare o perineurale
 - Caratteristiche della citometria di flusso (aneuploidia)
- Presenza della sindrome da carcinoide
- Risultati degli esami di laboratorio (livelli urinari di 5-HIAA, neuropeptide K plasmatico,

- cromogranina A sierica)
- Sesso maschile
- Età avanzata
- Modalità della diagnosi (incidentale > sintomi)

Tab. 6 (Modificata da Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison : principi di medicina interna [24])

9.1.5 Clinica

La clinica dei tumori carcinoidi dipende dalla capacità di secernere prodotti biologicamente attivi del tumore. I carcinoidi si dividono infatti in:

1. Tumori carcinoidi non associati a sindrome da carcinoide.
2. Tumori carcinoidi con sintomatologia sistemica da secrezione di prodotto biologicamente attivi.

1. Le modalità di presentazione dei carcinoidi del primo gruppo sono variabili e dipendono dalla sede di origine e dall'atteggiamento più o meno aggressivo del tumore. Sono inoltre caratterizzati da una sintomatologia aspecifica e locoregionale che ritarda la diagnosi di almeno 2 anni rispetto all'esordio dei sintomi, o possono essere riscontrati incidentalmente in corso di interventi chirurgici o esami diagnostici per altre patologie.

2. I tumori carcinoidi del secondo gruppo contengono numerosi peptidi GI quali: gastrina, insulina, somatostatina, motilina, neurotensina, tachichinine (sostanza K, sostanza P, neuropeptide K) glucagone, gastrin releasing peptide, VIP, PP, altri peptidi biologicamente attivi (ACTH, calcitonina, growth hormone releasing hormone) prostaglandine e amine bioattivi (serotonina).

Queste sostanze possono essere secrete o meno dando origine del primo caso a una sintomatologia specifica. La sindrome sistemica più comune è quella da carcinoide.

La sindrome da carcinoidi presenta delle manifestazioni cliniche cardine alla presentazione e durante il decorso della malattia che sono riassunte nella Tab. 7.

	Alla presentazione	Nel corso della malattia
Segni e sintomi		
Diarrea	32-73%	68-84%
Flushing	23-65%	63-74%
Dolore	10%	34%
Asma/wheezing	4-8%	3-18%
Pellagra	2%	5%
Nessuno	12%	22%
Presenza di cardiopatia da carcinoide	11%	14-41%

Dati demografici		
Maschi	46-59%	46-61%
Età Media	57 anni	52-54 anni
Localizzazione del tumore		
Tratto cefalico dell'intestino	5-9%	2-33%
Tratto intermedio dell'intestino	78-87%	60-87%
Tratto terminale dell'intestino	1-5%	1-8%
Sconosciuta	2-11%	2-15%

Tab. 7 Caratteristiche cliniche dei pazienti con sindrome da carcinoidi.

(Modificata da Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison : principi di medicina interna. [24])

Per quanto riguarda la fisiopatologia della sindrome da carcinoide diversi studi hanno dimostrato che tale sindrome si manifesta solo quando vengono raggiunti in circolo livelli sufficientemente elevati di prodotti di secrezione tumorale, e nella maggior parte dei casi questa situazione si verifica quando sono presenti metastasi epatiche. Uno dei principali prodotti di secrezione dei tumori carcinoidi coinvolti nella sindrome da carcinoide è la serotonina (5-HT) che viene sintetizzata a partire dal triptofano. La serotonina ha numerosi effetti biologici tra i quali la stimolazione della secrezione intestinale, l'inibizione dell'assorbimento intestinale, la stimolazione

della motilità intestinale e della fibrogenesi. Un altro peptide secreto dai tumori carcinoidi è l'istamina che sembra essere il principale mediatore del caratteristico *flush* pruriginoso a chiazze. Sia l'istamina che la serotonina possono essere responsabili della sintomatologia simil-asmatica e delle reazioni fibrotiche a livello cardiaco, penieno e intraaddominale. L'esatto meccanismo alla base della cardiopatia resta ancora sconosciuto.

Una delle complicanze più pericolose della sindrome da carcinoide è la cosiddetta crisi da carcinoide che è frequente nei pazienti con una sintomatologia importante da carcinoide nel tratto cefalico dell'intestino o con elevati livelli urinari di 5-HIAA (>200mg/die). La crisi può manifestarsi spontaneamente o esser causata da stress, dall'anestesia, dalla chemioterapia o da biopsie. I pazienti presentano un *flushing* intenso, diarrea profusa, dolore addominale e alterazioni cardiache quali tachicardia, iper- o ipotensione. La crisi da carcinoide può risultare fatale se non adeguatamente trattata.

La diagnosi della sindrome da carcinoide si basa sulla misurazione della serotonina urinaria o plasmatica o dei

suoi metabolici nelle urine. In genere viene utilizzato il dosaggio del 5-HIAA urinario. Falsi positivi sono descritti nei pazienti che mangiano cibi particolarmente ricchi di serotonina (banane, ananas, avocado, noci americane, noci, nocciole) o che assumono particolari farmaci (sciroppi per la tosse contenenti guaifanesina, acetaminofene, salicilati o L-dopa).

9.1.6 Diagnosi

La diagnosi di tumore carcinoide può essere suggerita dal riscontro della sindrome da carcinoide, dalla presenza in soggetto sano di ricorrenti episodi di disturbi addominali o dal riscontro di epatomegalia o di metastasi epatiche in presenza di una sintomatologia anche modesta.

I livelli sierici di cromogranina A sono elevati nel 50-100% dei pazienti con tumore carcinoide e tali livelli correlano con le dimensioni del tumore. I livelli sierici di cromogranina A non sono però specifici del tumore carcinoide dal momento che possono essere elevati anche nei pazienti con TEP o con altri TNE. Sono stati utilizzati come marker anche i livelli circolanti di enolasi neuro-

specifica, che sono tuttavia meno sensibili della cromogranina.

I mezzi utilizzati per la localizzazione di tutti i tipi di TNE sono gli studi convenzionali per immagine (TC, RM, ecografia transaddominale, angiografia selettiva) e la scintigrafia con marcatori dei recettori della somatostatina. I carcinoidi, esprimono recettori della somatostatina a elevata affinità sia nel tumore primitivo che nelle metastasi. Il legame dell'octreotide [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$] con questi recettori può consentire l'identificazione e la localizzazione dei TNE e la presenza di questi recettori consente l'utilizzo degli analoghi della somatostatina a lunga durata ai fini terapeutici. La scintigrafia con marcatori dei recettori della somatostatina è attualmente la metodica per immagini di scelta per la localizzazione dei TNE primitivi e delle metastasi grazie alla sua maggiore sensibilità rispetto alle tecniche tradizionali. Tale indagine consente inoltre di esaminare contemporaneamente l'intero organismo. Se le metastasi epatiche sono identificate con la SRS, la TC o la RM sono poi necessarie per valutarne le dimensioni e l'esatta

localizzazione, dal momento che la SRS non fornisce informazioni attendibili sulle dimensioni del tumore.

La localizzazione del tumore primitivo e la definizione dell'estensione della malattia sono essenziali per scegliere il trattamento più appropriato dei tumori carcinoidi e dei TEP.

9.1.7 Terapia

9.1.7.1 Sindrome da carcinoide

Il trattamento della sindrome da carcinoide si basa sull'evitare tutte quelle condizioni in grado di precipitare il *flushing*, sulla somministrazione di supplementazioni alimentari di nicotamide, sul trattamento dello scompenso cardiaco con diuretici, sul trattamento della sintomatologia simil-asmatica con broncodilatatori orali e sul controllo della diarrea con antidiarroici quali la loperamide o il difenoxilato. Se i pazienti continuano ad essere sintomatici, i farmaci di scelta sono gli antagonisti dei recettori della serotonina o gli analoghi della somatostatina.

Gli analoghi sintetici della somatostatina (octreotide, lanreotide) sono attualmente i farmaci più diffusamente

utilizzati nel trattamento dei pazienti con sindrome da carcinoide. Questi farmaci si sono dimostrati efficaci nel controllare la sintomatologia e nel ridurre i livelli urinari di 5-HIAA quando somministrati ogni 6-12 ore.

Si possono utilizzare anche preparati a lento rilascio di octreotide (octreotide LAR, *long-acting release*) e lanreotide (lanreotide PR, *prolonged release*) che si sono dimostrati efficaci nel trattamento della sindrome da carcinoide.

L'interferone α si è dimostrato efficace nel trattamento della sintomatologia della sindrome da carcinoide, sia da solo che in associazione con l'embolizzazione dell'arteria epatica.

L'embolizzazione dell'arteria epatica, da sola o in associazione con la chemioterapia (chemioembolizzazione), è stata utilizzata per il trattamento della sintomatologia della sindrome da carcinoide.

9.1.7.2 Tumori carcinoidi (non metastatici)

Il trattamento chirurgico è l'unica terapia potenzialmente curativa. Poiché le probabilità di metastasi aumentano con l'aumentare delle dimensioni del tumore primitivo,

l'entità della resezione chirurgica viene determinata sulla base di questa considerazione.

9.1.7.3 Malattia avanzata (metastatica diffusa)

Il principale fattore prognostico è la presenza di metastasi epatiche. Nel caso di pazienti con carcinoidi senza metastasi epatiche la sopravvivenza a 5 anni è dell'80%. Nel caso di metastasi epatiche limitate, la sopravvivenza resta dell'80%, ma scende al 50% in presenza di metastasi diffuse. Si sono dimostrate efficaci diverse modalità terapeutiche quali la chirurgia citoreduttiva (rimozione di tutto il tumore visibile), la chemioterapia, gli analoghi della somatostatina, l'interferone α , l'embolizzazione, la chemioembolizzazione, la radioterapia, il trapianto di fegato.

9.2 STUDIO CLINICO CRAD001C2325

Nel protocollo CRAD001C2325 sono stati arruolati 8 pazienti di cui 3 femmine e 5 tutti affetti da carcinoidi in forma avanzata, al fine di valutare mediante controlli TC la risposta al trattamento con RAD001.

9.2.1 Criteri

Sono stati adottati i seguenti criteri di inclusione e di esclusione:

9.2.1.1 Criteri di inclusione

1. tumore carcinoide avanzato (non resecabile e metastatico) confermato da biopsia;
carcinoma neuroendocrino di grado basso o intermedio confermato;
2. progressione di malattia documentata nei 12 mesi precedenti all'arruolamento;
3. malattia misurabile con esame TC studio trifasico o RM.
4. adeguata funzionalità midollare: neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/L$, piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$, emoglobina > 9 g/dl;
5. adeguata funzionalità epatica ;
6. adeguata funzionalità renale;
7. normali livelli di colesterolo e trigliceridi;
8. *performance status* tra 0 e 2;
9. età maggiore di 18 anni;
10. donne non in gravidanza;
11. consenso informato.

9.2.1.2 Criteri di esclusione

1. pazienti con carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato, alto grado, adenocarcinoidi, carcinoma a cellule globulari, o carcinoma a piccole cellule;
2. embolizzazione dell'arteria epatica negli ultimi 6 mesi o crioablazione di metastasi epatiche nei 2 mesi precedenti all'arruolamento;
3. precedenti terapie con inibitori della mTOR (Sirolimus, Temsirolimus, Everolimus);
4. intolleranza o ipersensibilità all'Octreotide, Everolimus o altre rapamicina;
5. condizioni cliniche severe o incontrollate;
6. trattamento cronico con corticosteroidi o altri agenti immunosoppressore;
7. altri tumori primitivi negli ultimi 3 anni;
8. chemioterapia citotossica, immunoterapia e radioterapia nelle 4 settimane precedenti l'arruolamento;
9. trattamenti con Sandostatina LAR o altri analoghi della somatostatina nelle 2 settimane precedenti;
10. diabete mellito non controllato;
11. storia di HIV;
12. donne in gravidanza o in allattamento;

13. pazienti con diatesi o in trattamento con agenti anti-vitamina K orali (tranne basse dosi di Cumadin).

9.2.2 Scansioni

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame TC trifasico *baseline* ed a successivi controlli periodici ogni 3 mesi.

L'esame TC è stato eseguito previa somministrazione di MdC (mezzo di contrasto) per os ed ev (100-200 cc di MdC) con scansioni dello spessore di 5 mm e algoritmo *standard*.

In pazienti che non presentavano segni Rx percepibili di secondarismi parenchimali polmonari sono state condotte scansioni sulla regione addominale con acquisizione trifasica:

- fase pre-contrastografica;
- fase arteriosa (20-30 secondi);
- fase portale venosa (60 secondi).

In pazienti con diagnosi di metastasi polmonari Rx percepibili il protocollo ha previsto l'esecuzione di TC *total body* (torace e addome) con acquisizione trifasica mirata sulla regione addominale.

9.2.3 Trattamento

Il trattamento prevede la somministrazione giornaliera di RAD001 o placebo alla dose di 10 mg/die associato a Sandostatina LAR 30 mg im ogni 28 giorni.

RAD001+Octreotide vs Placebo+Octreotide

9.2.3.1 Octreotide (Sandostatina TM, Sandostatina LAR) [25]

Octreotide è il sale acetato di un octapeptide ciclico. Questo è un octapeptide a lunga durata d'azione con proprietà farmacologiche che mimano quello dell'ormone naturale somatostatina. Octreotide è conosciuto chimicamente come L-Cisteinamide, D-fenilalanil-L-cisteinil-L-fenilalanil-D-triptofil-L-lisil-L-treonil-N-[2-idrossi-1-(idrossi-metil) propil]-, ciclico (2®7)- disulfide; [R-(R*,R*)]. Sandostatina LAR® Depot è una formulazione di octreotide che può essere somministrata una volta con schemi mensili e è disponibile in commercio in tutto il mondo.

Octreotide esercita la sua azione farmacologica simile all'ormone naturale, la somatostatina. Essa è inibitore del GH, del glucagone e dell'insulina più potente della somatostatina. Come la somatostatina, questa inoltre sopprime la risposta dell'ormone luteinizzante (LH) all'ormone rilasciante le gonadotropine (GnRH), diminuisce il flusso ematico splacnico, e inibisce il rilascio di serotonina, gastrina, peptide vasoattivo intestinale, secretina, motilina e polipeptide pancreatico. Grazie a queste azioni farmacologiche, l'octreotide è stata usata per trattare i sintomi associati al tumore carcinomatoide metastatico (*flushing* e diarrea), e al peptide vasoattivo intestinale (VIP) secreti dagli adenomi (diarrea acquosa). Octreotide riduce notevolmente e in molti casi normalizza i livelli di GH e/o IGF-1 (somatomedina C) in pazienti con acromegalia. È stato dimostrato che una singola dose di Sandostatina® data in iniezione sottocutanea inibisce la contrattilità della colecisti e diminuisce la secrezione biliare in volontari sani. In studi clinici controllati l'incidenza di calcoli della colecisti o della sabbia biliare erano marcatamente

aumentati. Octreotide può inoltre causare una soppressione clinicamente significativa del TSH.

Octreotide è generalmente ben tollerato in pazienti con tumori carcinoidi. Le tossicità possono includere:

- Gastrointestinali: diarrea, dolore addominale o fastidio, flatulenza, stipsi, nausea, vomito, sabbia biliare e calcoli.
- Endocrini: ipoglicemia, iperglicemia.
- Cardiaci: bradicardia.

9.2.3.2 RAD001 (*everolimus*)

RAD001 è un nuovo derivato della rapamicina.

RAD001 è stato clinicamente sviluppato nel 1996 come immunosoppressore nei trapianti di organi solidi. Dal 2003, RAD001 è stato approvato in Europa (Certican®) per la prevenzione del rigetto d'organo in pazienti che hanno subito trapianto di rene e cuore. [26]

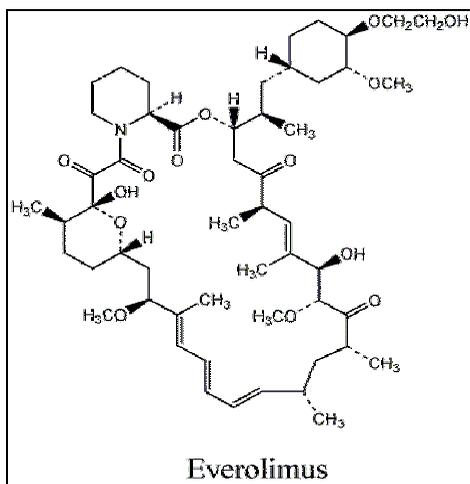


Fig. 5 Struttura molecolare dell'Everolimus (Modificata da Bjornnsti MA and Houghton PJ. The TOR pathway. A target for cancer chemotherapy. [27])

L'agente antitumorale RAD001 può agire:

- direttamente sulle cellule tumorali inibendo la crescita e la proliferazione delle cellule tumorali;
- indirettamente inibendo principalmente l'angiogenesi per ridurre la vascolarizzazione tumorale (tramite una potente inibizione della produzione del VEGF delle cellule tumorali e la proliferazione VEGF indotta delle cellule endoteliali).

A livello cellulare e molecolare RAD001 agisce come un inibitore dei segnali di trasduzione. Esso inibisce

selettivamente mTOR (mammalian target della rapamicina), una proteina chinasi chiave nella regolazione della crescita, proliferazione e sopravvivenza cellulare (fig. 6).[26]

La chinasi mTOR è principalmente attivata tramite la via del fosfatidilinositolo 3-chinasi (PI-3K), attraverso AKT/PKB e il complesso della sclerosi tuberosa (TSC1/2). Mutazioni di queste componenti o della PTEN, un regolatore negativo della chinasi PI3, possono avere come risultato la loro disregolazione. Un anomalo funzionamento dei vari componenti della via di trasduzione del segnale contribuisce alla fisiopatologia di numerosi tumori nell'uomo. [27]

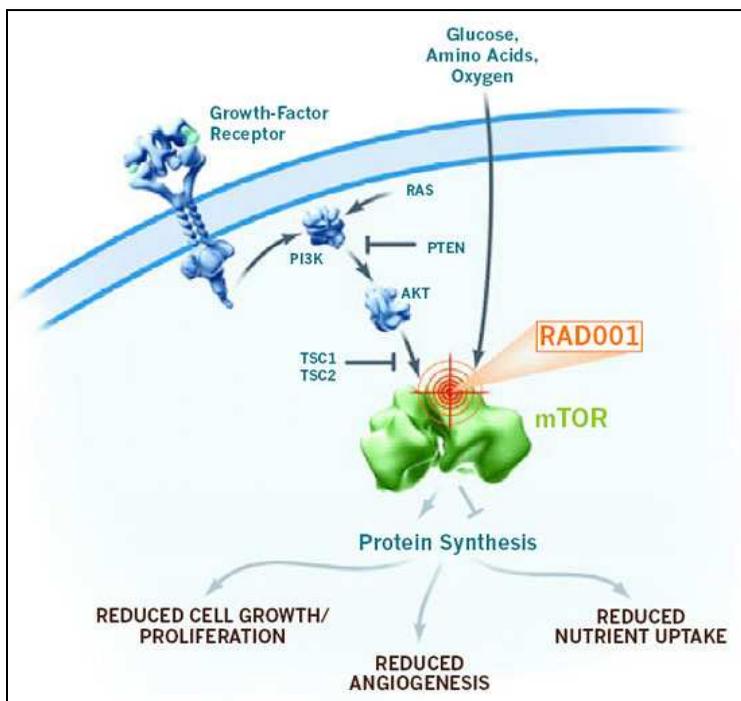


Fig. 6 Cascata della mTOR
 (Modificata da Bjornnsti MA and Houghton PJ. The TOR pathway. A target for cancer chemotherapy. [27])

Vari modelli pre-clinici hanno confermato il ruolo di questa via nello sviluppo dei tumori.

RAD001 agisce su tre fronti:

- riduce la proliferazione e la crescita cellulare;
- inibisce la neo-angiogenesi;
- inibisce l'*uptake* delle sostanze nutritive.

Studi condotti in vitro hanno dimostrato la capacità di RAD001 di inibire la proliferazione di un *range* di linee cellulari di tumori umani in particolare neoplasie del polmone, della mammella, della prostata, del colon, del melanoma ed il glioblastoma. Inibisce inoltre la proliferazione delle cellule endoteliali della vena ombelicale umana in vitro, con un'azione particolarmente potente contro la proliferazione indotta VEGF, suggerendo che RAD001 potrebbe agire come agente anti-angiogenetico. L'attività anti-angiogenetica di RAD001 è stata confermata in vitro. RAD001 inibisce selettivamente la risposta angiogenetica VEGF-dipendente.

Il profilo farmacocinetico di RAD001 indica una sufficiente penetrazione tumorale, superiore a quella necessaria per inibire la proliferazione delle cellule endoteliali e le linee cellulari tumorali che si sono dimostrate sensibili a RAD001 in vitro.

Studi in vivo che indagano l'attività antitumorale di RAD001 in modelli sperimentali di tumori negli animali mostrano che RAD001 in monoterapia riduce la velocità di crescita tumorale piuttosto che determinare regressione

o stabilità della malattia. Questi effetti si verificano con una dose che va da 2,5 mg a 10 mg/kg una volta al giorno. [26]

10. Conclusioni

La sperimentazione clinica è alla base dello sviluppo di nuovi farmaci potenzialmente utili nel trattamento di patologie che non rispondono o rispondono solo in parte alle terapie disponibili. Tale ricerca si basa oggi su leggi, controlli e metodiche che ne permettono un migliore e più efficace sviluppo. Negli ultimi anni i *clinical trials* hanno subito una notevole crescita e evoluzione, rivoluzionando l'approccio terapeutico per molte malattie un tempo mortali e di tale sviluppo è in parte responsabile il sempre maggior coinvolgimento delle tecniche di *imaging*.

Le tecniche di *imaging* infatti consentono un più preciso monitoraggio non invasivo del carico della malattia che permette agli studi clinici di essere completati con più piccoli gruppi di pazienti portando a una diminuzione del costo e del tempo nello sviluppo dei farmaci. Nel campo oncologico il diametro del tumore può essere monitorato più volte, prima dell'inizio del trattamento, durante il trattamento e dopo come *follow-up* permettendo di valutare l'efficacia del farmaco in studio sulle dimensioni

tumorali e aiutando così ad arrivare ad una definizione di agente citotossico antitumorale. Lo sforzo congiunto di diverse organizzazioni coinvolte nella ricerca clinica, fondato sull'esperienza e sulla conoscenza acquisita, ha portato alla definizione di oggettivi criteri di valutazione della risposta (RECIST) utilizzati nella presente tesi che permettono oggi una definizione rapida e codificata della risposta tumorale all'azione del farmaco in studio. L'innovazione dei criteri RECIST che si basano sull'utilizzo di una misura unidimensionale della lesione tumorale invece dell'approccio bidimensionale usuale è stata largamente validata e rappresenta un utile strumento di confronto tra i vari esperti nel settore e viene oggi utilizzato per estrapolare criteri che guidino la valutazione della risposta al trattamento. Nonostante alcuni esperti abbiano evidenziato l'incapacità dei criteri RECIST di indicare in maniera precisa come misurare le lesioni tumorali e l'attuale impossibilità di dimostrare la superiorità della misurazione unidimensionale rispetto alla tradizionale bidimensionale in tutte le forme tumorali, tuttavia è innegabile la necessità di sviluppare oggettive criteri di valutazione della risposta tumorale

sempre più rigorosi. Infatti è importante che i radiologi abbiano un ruolo sempre maggiore nella determinazione dell'efficacia di un farmaco attraverso l'applicazione di nuove e moderne tecniche di imaging e l'analisi di algoritmi di immagini sofisticate per la misura radiologica dei tumori. Per questo viene ormai incoraggiato dalla letteratura internazionale lo sviluppo di tecniche di imaging non solo per valutare l'efficacia dei farmaci (necessaria per l'accettazione negli Stati Uniti da agenzie quale la Food and Drug Administration) ma anche per indirizzare lo sviluppo di nuovi farmaci lavorando in forte collaborazione con le ditte farmaceutiche.

In questo panorama scientifico si inserisce lo sviluppo di nuovi farmaci biologici antitumorali che mirano ad una azione più selettiva e ad un minore profilo tossicologico. L'attuale terapia antitumorale è gravata infatti da pesanti effetti collaterali e scarsa specificità sulle cellule tumorali. Un agente citotossico colpisce tutte le cellule in proliferazione, senza selezione tra quelle tumorali e quelle sane del paziente esponendo l'organismo all'azione di agenti infettivi potenzialmente mortali per

l'individuo. La ricerca clinica si sta oggi sviluppando verso nuovi farmaci non citotossici che agiscano selettivamente su particolari componenti tumorali. La *target therapy* agisce infatti grazie all'azione di anticorpi monoclonali diretti verso antigeni iper-espressi dalle cellule tumorali diminuendo la proliferazione e la vascolarizzazione tumorale con minimi e tollerabili effetti collaterali per il paziente. È in questo contesto che le tecniche di imaging contribuiscono alla valutazione della risposta tumorale al farmaco in modo non invasivo per il paziente e facilmente ripetibile.

Bibliografia

1. Signorelli C. Studi epidemiologici in: Elementi di metodologia epidemiologica, Società Editrice Universo: Roma 2002. pp. 111-140.
2. Nanni O, Mariani L. Fasi della sperimentazione clinica in: Sperimentazione clinica in oncologia, Paletto Editore 2004 pp. 2-38.
3. Katzung B.G. Valutazione di base e clinica di nuovi farmaci in: Farmacologia generale e clinica, Piccin Nuova Libreria S.p.A: Padova 2003. pp. 69-82.
4. Tran LN, Brown MS, Goldin JG, Yan X *et al.* Comparison of treatment response classifications between unidimensional, bidimensional, and volumetric measurements of metastatic lung lesions on chest computed tomography. *Acad Radiol* 2004; **11**: 1355-1360.
5. Zubrod CG, Schneiderman SM, Frei E III. Appraisal of the methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and thio phosphamide. *J Chronic Dis* 2000; **11**: 7-33.
6. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland): World Health

Organization Offset Publication, No. 48, 1979.

7. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**: 205-216.

8. Prasad SR, Jhaveri KS, Saini S, Hahn PF, *et al.* CT tumor measurement for therapeutic response assessment: comparison of unidimensional, bidimensional, and volumetric techniques - initial observations. *Radiology* 2002; **225**: 416-419.

9. Goldberg SN, Charboneau JW, Dodd III GD, Dupuy DE, *et al.* Image-guided tumor ablation: proposal for standardization of terms and reporting criteria. *Radiology* 2003; **228**: 335-345.

10. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; **47**: 207-214.

11. Gehan EA, Tefft MC. Will there be resistance to the RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)? *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**: 179-181.

12. James K, Eisenhauer E, Christian M, Terenziani M, *et al.* Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. *J*

Natl Cancer Inst 1999; **91**: 523-528.

13. Hilsenbeck SG, Von Hoff DD. Measure once or twice - Does it really matter? *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**: 494-495.

14. Park JO, Lee SI, Song SY, Kim K *et al.* Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria. *Jpn J Clin Oncol* 2003; **33**: 533-537.

15. Watanabe H, Yamamoto S, Kunitoh H, Sekine I *et al.* Tumor response to chemotherapy: the validity and reproducibility of RECIST guidelines in NSCLC patients. *Cancer Sci* 2003; **94**: 1015-1020.

16. Padhani AR, Ollivier L. The RECIST criteria: implication for diagnostic radiologists. *The British Journal of Radiology* 2001; **74**: 983-986.

17. Lavin PT, Flowerdrew G. Studies in variation associated with the measurement of solid tumors. *Cancer* 1980; **46**: 1286-1290.

18. Bellomi M, Preda L. Evaluation of the response to therapy of neoplastic lesions. *La Radiologia Medica* 2004; **107**: 450-458.

19. Saini S. Radiologic Measurement of Tumor Size in

Clinical Trials : Past, Present, and Future *AJR* 2001; 176: 333-334.

20. Klaverena RJ, Aertsa JGJV, de Bruinb H, Giaccone G, *et al.*. Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2004; **43**: 63-69.

21. Sohaib SA, Turner B, Hanson JA, Farquarson M *et al.* CT assessment of tumour response to treatment: comparison of linear, cross-sectional and volumetric measures of tumour size. *The British Journal of Radiology* 2000; **73**: 1178-1184.

22. Schreyer AG, Warfield SK. Surface Rendering. In: 3D Image Processing. Springer: Berlin 2002. pp 31-34.

23. www.clinicaltrials.gov

24. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison : Principi di medicina interna. McGraw-Hill: Milano 2002. Vol I, pp 699-711.

25. Faiss S, Pape UF, Bohmig M, Dorffel Y, Mansmann U, Golder W, *et al.* prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of Lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic

tumors. *J Clin Oncol* 2003; **21(14)**: 2689-96.

26. Vignot S, Faivre S, Aguirre D, Raymond E. mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives *Ann Oncol* 2005; **16**: 525-537.

27. Bjornnsti MA and Houghton PJ. The TOR pathway. A target for cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*; 4:335-338