

*STUDIO CLINICO di Fase II  
MYETT  
MYocet Endoxan Taxotere Trastuzumab*

*Sinossi del protocollo*

<i>Titolo Protocollo:</i>	<i>Studio di fase II con doxorubicina liposomiale più ciclofosfamide in associazione a trastuzumab, seguita da docetaxel più trastuzumab, come terapia sistemica primaria per pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato con iperespressione o amplificazione di HER2.</i>
<i>Codice EUdraCT</i>	<i>2013-002684-25</i>
<i>Codice studio Promotore</i>	<i>SICOG 13/01</i>
<i>Promotore no profit</i>	<i>S.I.C.O.G. ONLUS - Southern Italy Cooperative Oncology Group</i>
<i>Centro Coordinatore</i>	<i>UOC Oncologia Medica Ospedale "Armando Businco" Cagliari</i>
<i>Responsabile dello studio</i>	<i>Dott. Massimo Ghiani</i>
<i>Coordinatore Scientifico</i>	<i>Dott.ssa Maria Teresa Ionta - Segreteria Scientifica S.I.C.O.G. ONLUS</i>
<i>Data Manager</i>	<i>Dott. Cristiano Serci, Dott.ssa Stefania Defraia</i>
<i>Tipologia dello studio</i>	<i>Studio di fase II, multicentrico a braccio singolo</i>
<i>Popolazione dello studio</i>	<i>Pazienti con carcinoma mammario operabile con le seguenti caratteristiche: T&gt;2cm, T3, T4 a, b, c, d N0, N+ M0 iperespressione (+++) o amplificazione di Her2</i>

<p><i>Obiettivi dello studio</i></p>	<p><i>Obiettivo primario:</i></p> <p><i>tasso di risposte complete patologiche (pRC )</i></p> <p><i>Obiettivi secondari:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>tasso di risposte cliniche</i></li> <li><i>tasso di risposte radiologiche</i></li> <li><i>tasso di interventi conservativi</i></li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Valutazione della tossicità cardiaca:</i> <i>(riduzione della FE &gt; 15% del range, oppure riduzione &gt; 10% ma al di sotto del 50%)</i> <i>episodi di scompenso cardiaco sintomatico</i> <i>altre tossicità cardiologiche</i></li> </ul>
<p><i>Background</i></p>	<p><i>La chemioterapia preoperatoria negli ultimi anni è diventata parte integrante dei percorsi terapeutici dei tumori mammari localmente avanzati o aggressivi, con l'intento di ridurre la percentuale di interventi radicali, garantire un controllo locale della malattia in una sempre più alta percentuale di pazienti e aumentare la OS e DFS. Diversi studi suggeriscono che la risposta sul tumore primitivo e sui linfonodi ascellari in termini di risposta patologica completa (pCR) è un fattore predittivo indipendente di una lunga DFS e OS. Il tasso di risposte patologiche complete (pCR) rappresenta il parametro per valutare l'efficacia di un trattamento preoperatorio. Tre grandi studi sulla terapia primaria, l'NSAPB B18 (impiegante AC), B27 (docetaxel e AC) e lo studio EORTC (FEC), hanno evidenziato un alto tasso di risposte cliniche (rispettivamente del 79% , 91% e 49%); in questi studi i pazienti che hanno raggiunto una PCR hanno ottenuto un miglioramento dal 50 % al 60% in termini di DFS e OS rispetto ai pazienti che non hanno raggiunto una pCR. Anche la presenza di risposta patologica completa sui linfonodi è un outcome che influenza la prognosi: in uno studio retrospettivo i pazienti N+ negativizzati dopo la terapia preoperatoria presentavano una prognosi migliore anche in presenza di malattia residua sul tumore primitivo. A tutt'oggi non esistono linee guida ben precise su quale possa essere lo</i></p>

*schema terapeutico ottimale anche se la percentuale di risposte più alte si riscontrano negli studi che contemplano l'associazione taxano \ antraciclina in modalità sequenziale.*

*Lo Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) è iperespresso nel 25-30% delle neoplasie mammarie e la sua presenza è associata ad un fenotipo aggressivo e con prognosi severa. Nei pazienti che iperesprimono HER2 la somministrazione di trastuzumab in associazione a chemioterapia nel setting neoadiuvante è associata ad un alta percentuale di pCR. Il fattore limitante all'utilizzo delle antracicline in associazione al trastuzumab nelle pazienti HER2+ è rappresentato dalla cardiotossicità. Diversi trial clinici hanno dimostrato una bassa incidenza (1-3 %) di eventi cardiaci quando il trastuzumab è associato a chemioterapia non comprendente antracicline, mentre l'associazione trastuzumab e schemi comprendenti antraciclina è responsabile di un alta incidenza di Tossicità cardiaca; in una review di Seideman sulla tossicità da trastuzumab nella malattia metastatica è emerso quanto segue:*

*1) lo schema AC da solo è responsabile di alterazioni della funzionalità cardiaca complessivamente nell'ordine dell'8,1% e del 3,7% in III- IV classe NYHA;*

*2) l'aggiunta del trastuzumab allo schema AC incrementa la tossicità cardiaca complessiva del 19,2 % e la quota di tossicità in classe NYHA III e IV del 12,4%;*

*3) la tossicità cardiaca dell'associazione trastuzumab e taxani in pazienti precedentemente trattati con antracicline è nell'ordine del 13.2% con l 2,2% in classe III IV NHYA.*

*Quale sia il timing del trastuzumab nella terapia neoadiuvante ancora non è ben chiaro. Nello studio randomizzato di Budzar 42 pazienti sono assegnati rispettivamente ad un trattamento preoperatorio con 4 cicli di paclitaxel seguiti da 4 cicli con schema FEC o analogo trattamento con associato 24 settimane di trastuzumab. Lo studio ha dimostrato un incremento del 39% delle risposte patologiche complete e un significativo incremento della DFS nel braccio con*

	<p><i>trastuzumab; ad oggi non si è documentato un incremento di alterazioni della funzionalità cardiaca, dimostrando che il trastuzumab associato a chemioterapia primaria aumenta la percentuale di BCT nelle pazienti HER2+. Successivamente allo studio di Buzdar pochi altri studi hanno valutato l'associazione trastuzumab + antracicline nel setting neoadiuvante: GeparQuattro, studio chiuso, GeparQuinto, Cher LOB, e due studi con Trastuzumab e Myocet: il GeparSixto studio in corso e lo studio spagnolo di Cortes, studio che comprendeva pazienti con tumore localmente avanzato e malattia metastatica. Questi ultimi due studi sono gli unici che hanno investigato la associazione Myocet e trastuzumab confermandone l'efficacia clinica</i></p>
<i>Versione del protocollo di studio</i>	<i>Versione 1.0 marzo 2013</i>
<i>Disegno dello studio</i>	<i>Studio in aperto, multicentrico, di fase II a braccio unico</i>
<i>Dimensione del campione</i>	<i>Fino a 41 pazienti</i>
<i>Centri partecipanti</i>	<i>18 centri afferenti al S.I.C.O.G. Southern Italy Cooperative Oncology Group</i>
<i>Criteri di selezione dei pazienti</i>	<p><i>Criteri di inclusione</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Carcinoma mammario HER2-positivo (immunoistochimica [IHC 3+] o ibridazione in situ mediante fluorescenza [FISH+]).</i></li> <li>▪ <i>Età &gt;18</i></li> <li>▪ <i>Performance status ECOG 0-1.</i></li> <li>▪ <i>Neutrofili &gt; 1.5 x 10<sup>9</sup>/L e Piastrine &gt;100 x 10<sup>9</sup>/L</i></li> <li>▪ <i>Bilirubina totale 1,5 volte il limite superiore di normalità (UNL) del Centro and ASAT (GOT) e/o ALAT (GPT) &lt;=2.5 UNL, fosfatasi alcalina &lt;=5 UNL. Pazienti con ASAT e/o ALAT &gt;1.5 x UNL associate con fosfatasi alcalina &gt;2.5 x UNL non sono eleggibili nello studio.</i></li> <li>▪ <i>Creatinina &lt;= 140 mol/L (1.6 mg/dL).</i></li> <li>▪ <i>Frazione di eiezione ventricolare (LVEF) &gt;55% (valutata con MUGA scan o ecografia – soltanto una metodica deve essere impiegata per ciascun paziente).</i></li> <li>▪ <i>Consenso informato scritto</i></li> </ul> <p><i>Criteri di esclusione</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Assenza di Consenso informato scritto</i></li> <li>• <i>Precedente chemioterapia.</i></li> <li>• <i>Storia di neoplasie nei precedenti 10 anni (eccetto tumori</i></li> </ul>



1) *Al Basale*

*Anamnesi, PS Secondo ECOG, esame fisico (altezza, peso) e segni vitali (pressione arteriosa e pulsazioni)*

- *ECG*
- *Ecocardiografia o MUGA scan*
- *Test di gravidanza quando indicato*

*Test ematochimici: bilirubina (totale e diretta), ASAT, ALAT, fosfatasi alcalina, albumina, LDH, creatinina, glicemia, elettroliti (sodio, potassio), calcio, CEA e CA15.3. Troponina e BNP*

- *Emocromo completo*
- *Rx toracico*
- *Ecografia epatica*
- *Scintigrafia ossea*
- *Esame clinico*
- *Mammografia ed ecografia e/o RMN mammaria*
- *Consenso informato scritto*

2) *Durante trattamento preoperatorio – Prima di ciascun ciclo:*

*•Test ematochimici: bilirubina (totale e diretta), ASAT, ALAT, fosfatasi alcalina, albumina, LDH, creatinina, glicemia, elettroliti (sodio, potassio), calcio, CEA e CA15.3. Troponina e BNP*

- *Emocromo completo*
- *Valutazione eventi avversi*
- *Esame fisico e segni vitali*
- *Se clinicamente indicato: Rx del torace, ECG*
- *Ecocardiografia o MUGA scan (alla fine del 2 e 4 ciclo di doxorubicina liposomale e ciclofosfamide, e alla fine di Docetaxel + Trastuzumab)*

3) *Follow-up post-trattamento - Entro 3 settimane dopo la fine del trattamento:*

- *PS secondo ECOG*
- *Esame fisico*
- *Mammografia e/o ecografia e/o RMN*
- *Follow-up di qualsiasi evento avverso*

4) *Al tempo della chirurgia:*

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Valutazione patologica tumorale</i></li> </ul> <p>5) <i>Valutazione durante trattamento postoperatorio – Ogni 3 settimane</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Emocromo completo</i></li> <li>• <i>Biochimica</i></li> <li>• <i>Valutazione eventi avversi</i></li> <li>• <i>Esame fisico</i></li> <li>• <i>Se clinicamente indicato: Rx del torace e ECG</i></li> <li>• <i>Ecocardiografia o MUGA scan ogni 3 mesi</i></li> </ul> <p>6) <i>Alla fine dello studio – 28 giorni dopo la fine del trattamento adiuvante</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Follow-up di qualsiasi evento avverso</i></li> </ul> <p>7) <i>Follow up a lungo termine</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Follow-up ogni 3 mesi fino a 2 anni dopo l'intervento, ogni 6 mesi fino a 5 anni dopo l'intervento, poi annualmente fino a 10 anni dopo l'intervento chirurgico.</i></li> </ul>
<i>Parametri di efficacia:</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Valutazione tumorale patologica dopo intervento chirurgico.</i></li> <li>• <i>Valutazione clinica e radiologica a livello del tumore primario e linfonodale.</i></li> </ul>
<i>Parametri di sicurezza</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Eventi avversi e parametri di laboratorio. Tutti gli eventi saranno classificati mediante i NCI common toxicity criteria versione 3.0</i></li> </ul>
<i>Considerazioni statistiche</i>	<p><i>L'obiettivo di questo studio di fase II è determinare il tasso di risposte complete patologiche (pCR) in pazienti con carcinoma mammario trattate in fase preoperatoria con un regime sequenziale di doxorubicina liposomiale e ciclofosfamide settimane ogni 3 settimane per 4 cicli in associazione a trastuzumab per 12 settimane, seguiti dalla somministrazione di docetaxel e trastuzumab per 12 settimane.</i></p> <p><i>La dimensione del campione è calcolata in base al metodo di Simon a due stadi (Minimax design). Tenendo conto che l'endpoint primario, il tasso di pCR, è del 40% per i regimi ottimali (studi di fase II non confermati) mentre per gli schemi convenzionali è del 20%, con una differenza <math>p_1-p_0=20\%</math> tra un trattamento chemioterapico "standard" (<math>p_0=20\%</math>) e "il trattamento in studio" (<math>p_1=40\%</math>), e fissando la probabilità di errore <math>a=0.05</math> e <math>b=0.20</math>, il numero di pazienti da arruolare complessivamente è di 37 (aumentato del 10% per i prevedibili dropouts).</i></p>

	<i>Lo studio verrà terminato qualora non venissero osservate 3 risposte nei primi 19 pazienti, altrimenti lo studio continuerà fino ad arruolare un totale di 41 pazienti.</i>
<i>Durata dello studio</i>	<i>Periodo di reclutamento: 18 mesi Periodo di osservazione: 36 mesi successivi all'intervento chirurgico dell'ultimo paziente arruolato</i>