

Considerazioni statistiche

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 12 mesi per pazienti rispondenti al trattamento o con malattia stabile dopo trattamento di I linea è di circa il 35%.

Perchè lo studio sia in grado di riconoscere una differenza del 10% (da 35 a 45%) della PFS a 12 mesi, con un $\alpha = 0.05$ ed una potenza dell'80% usando un test a due code, lo studio prevede di inserire un totale di circa **300 pazienti**. Tale numerosità è stata calcolata assumendo il 10% di pazienti non valutabili.

Un'analisi ad interim verrà effettuata dopo randomizzazione e trattamento dei primi 100 pazienti. Le analisi statistiche dei dati verranno condotte con il log-rank test.

Selezione dei pazienti

Criteria di inclusione

Diagnosi istologica o citologica di SCLC;

Aspettativa di vita > 3 mesi;

Età > 18 anni;

Pazienti in risposta completa (CR) o risposta parziale (PR) o con malattia stabile (SD) secondo i criteri RECIST dopo trattamento di I linea (CT + RT);

Pazienti con performance status (ECOG) 0-2;

Pazienti con metastasi cerebrali sono elegibili a condizione che le stesse siano state irradiate e siano stabili;

Idonea accessibilità geografica;

Consenso informato scritto del paziente;

Intervallo < 4 settimane tra il termine del piano terapeutico di I linea e l'inizio del trattamento;

Criteria di esclusione

Istologia di tumore misto (SCLC e NSCLC);

Aspettativa di vita < 3 mesi;

Precedente trattamento con octreotide o lanreotide;

Diabete mellito scompensato;

Grave insufficienza epatica o renale;

Gravidanza o allattamento;

Presenza di altre neoplasie maligne ad eccezione del carcinoma basocellulare della cute e del carcinoma in situ della cervice uterina;

Patologie psichiatriche gravi;

Intolleranza nota al farmaco in studio;

Impossibilità a seguire il previsto programma di follow-up.

Dosi e durata del trattamento

Per l'inizio della terapia verrà utilizzato **octreotide 0.1 mg** per iniezione s.c. tre volte al giorno per 7 giorni.

Per la terapia di mantenimento verrà utilizzato **octreotide LAR 20 mg** per iniezione i.m. ogni 28 giorni.

Il trattamento sarà proseguito fino a progressione di malattia, comparsa di eventi avversi o complicanze, rifiuto del paziente.

La eventuale terapia dopo il ritiro dalla studio rimane a discrezione dello sperimentatore.

Valutazione dell'efficacia del trattamento

Il criterio di valutazione dell'efficacia del trattamento è rappresentato dalla sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 12 mesi. La PFS sarà calcolata dal momento della randomizzazione alla data della diagnosi di progressione o della morte in assenza di documentata progressione.

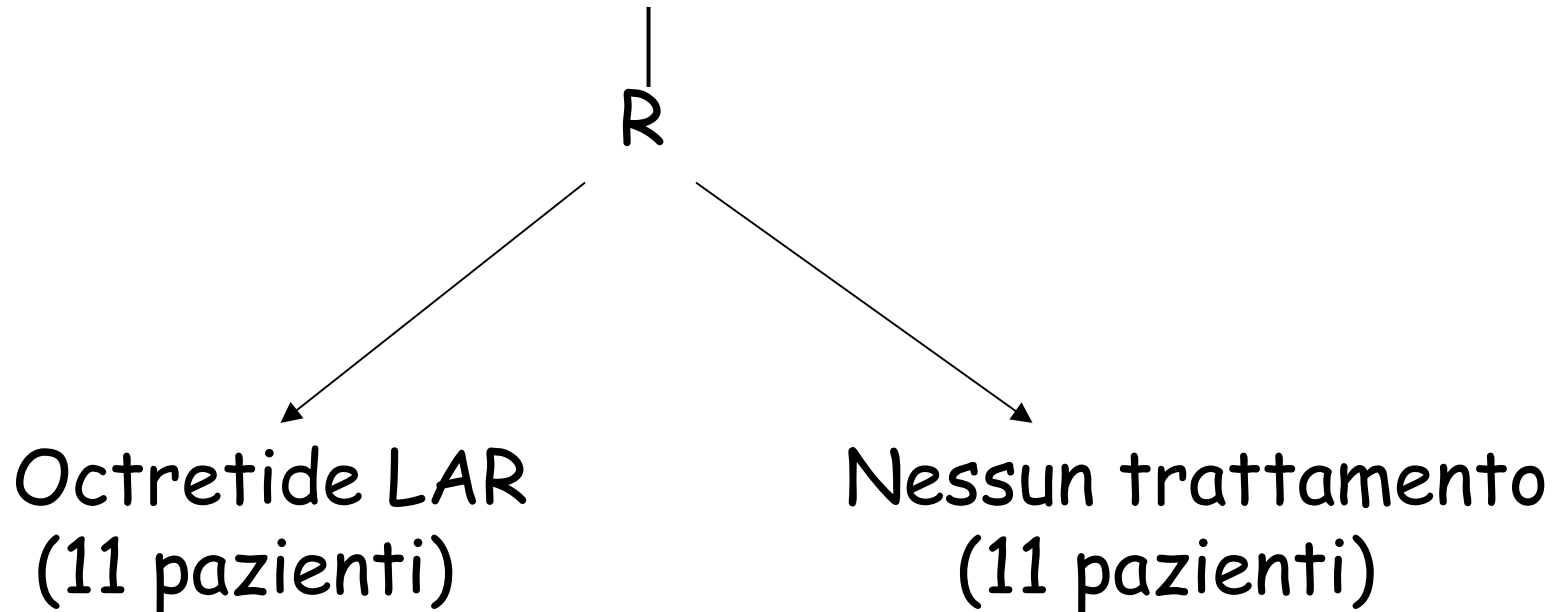
Saranno inoltre valutati i seguenti criteri secondari di efficacia:

- A. Tempo di sopravvivenza globale (OS) a 24 mesi calcolata dalla data della randomizzazione alla data di morte per ogni causa;
- A. Qualità di vita dei pazienti, utilizzando il questionario EORTC-QLC

Tutti i pazienti arruolati nello studio verranno inseriti nelle analisi statistiche in base al principio della *intention to treat*.

Tutti i pazienti dovranno essere seguiti fino a un massimo di 24 mesi dalla data della randomizzazione.

Numero di pazienti entrati nello studio: 22



Effetti collaterali del trattamento con Octreotide

Nausea e dolore addominale	4/11*
Nausea, diarrea e deidratazione	2/11
Malessere e confusione mentale	2/11
Calcolosi della colecisti	1/8**

*1 pz. ha sospeso il trattamento

** Pazienti con colecisti; gli altri 3 pazienti erano stati sottoposti a colecistectomia prima di iniziare il trattamento

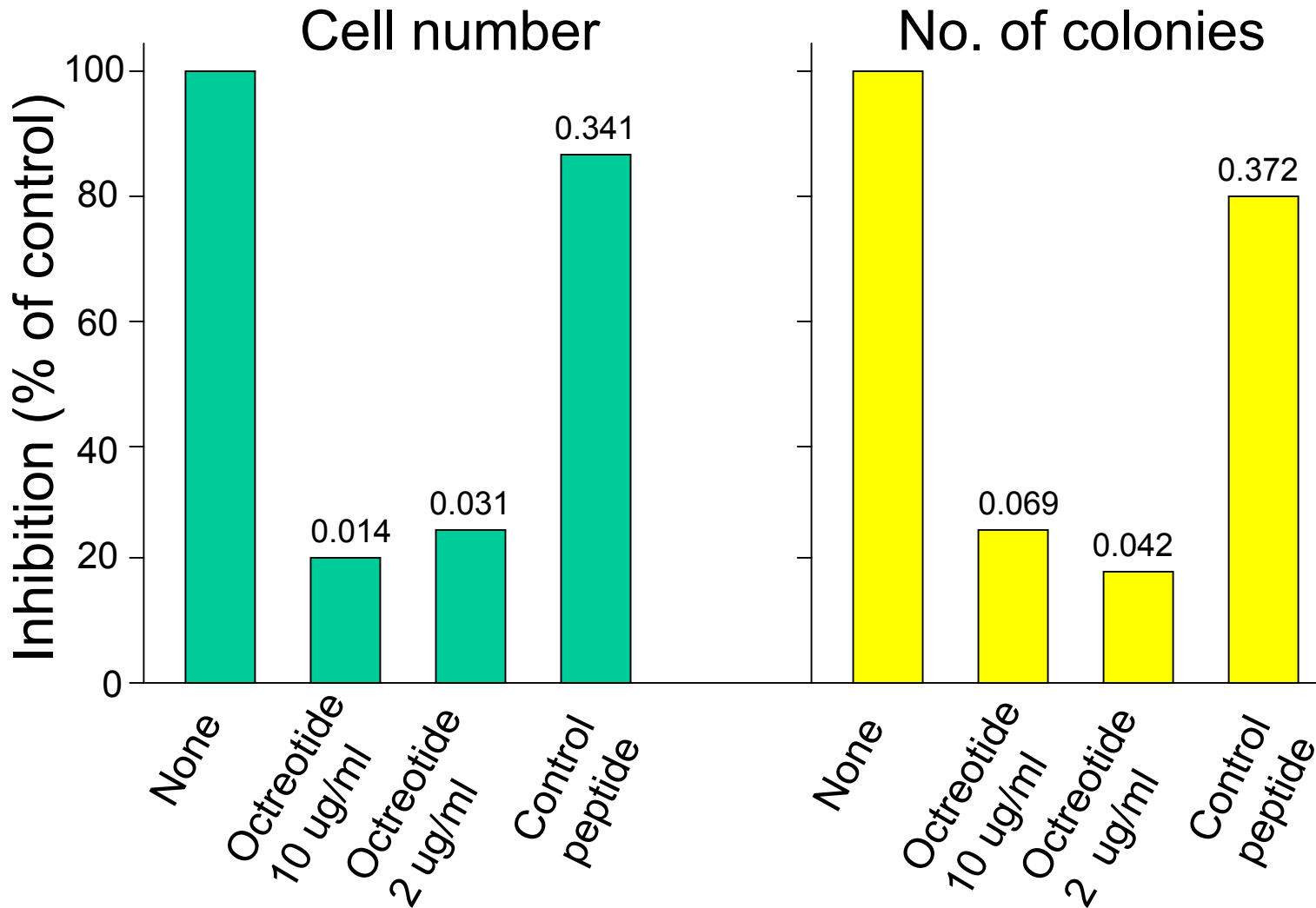
RATIONALE FOR THE USE OF SMS ANALOGUES IN SCLC

1. SCLC belongs to the Neuroendocrine Tumors;

2. Functional SMS receptors have been identified in SCLC cells;

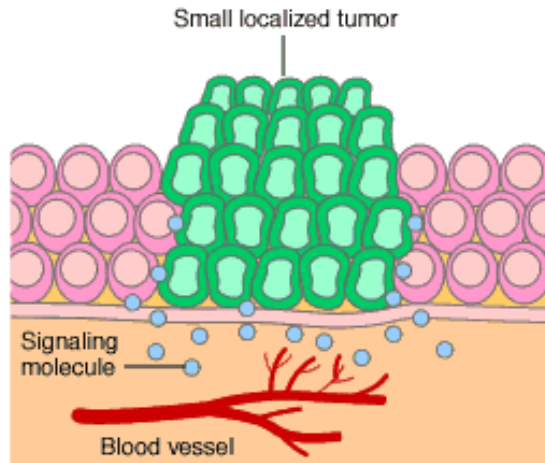
3. SMS and its analogues display antiproliferative and anti-angiogenetic activities;

4. SMS analogues are potent suppressors of the growth of SCLC in nude mice

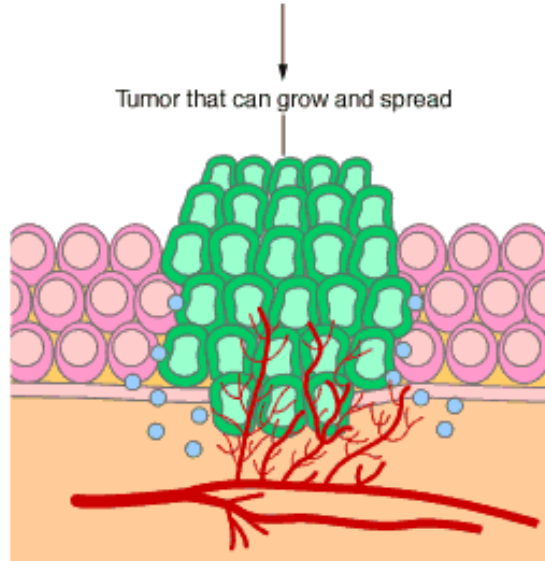


NCI-H69 cells

A new therapeutic strategy: inhibition of angiogenesis

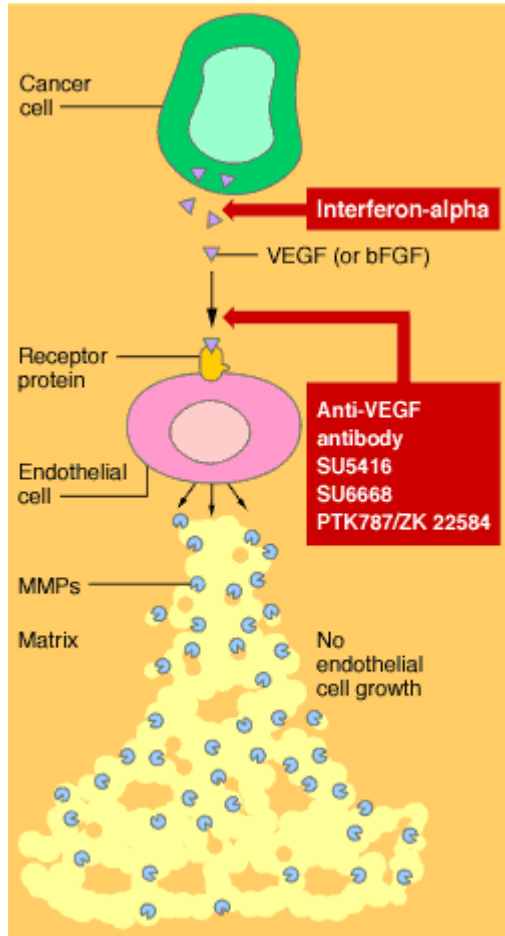


Angiogenesis

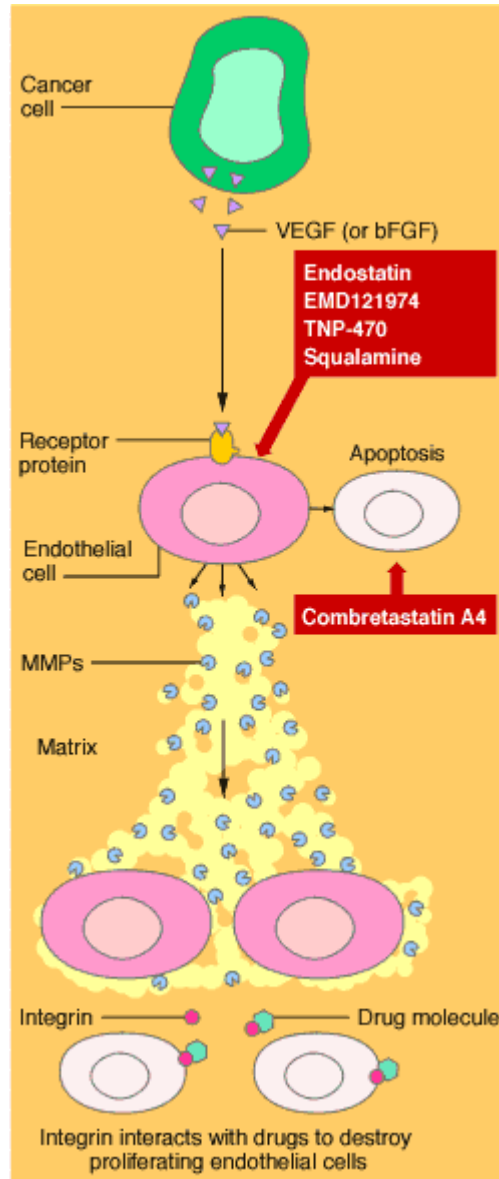


Preventing tumor growth by blocking the supply of nutrients

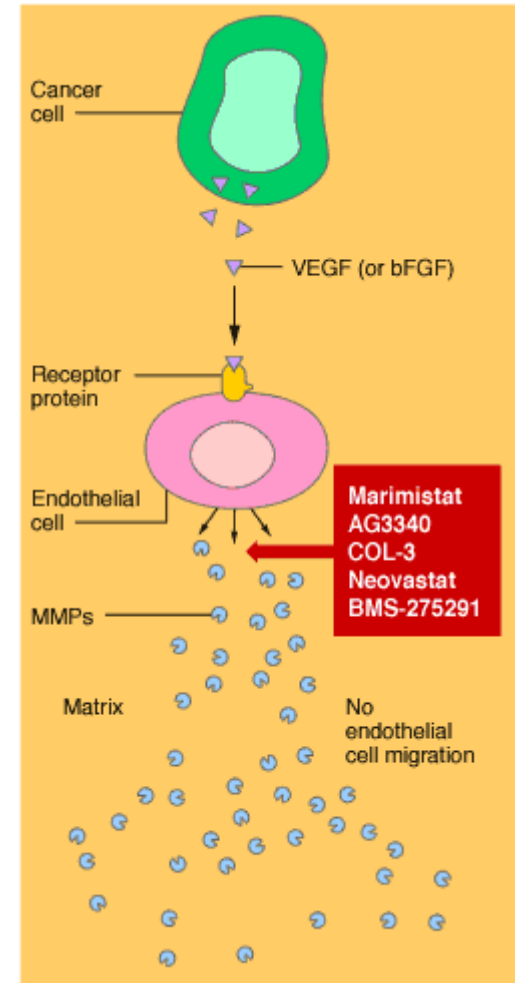
Drugs that block activators of angiogenesis

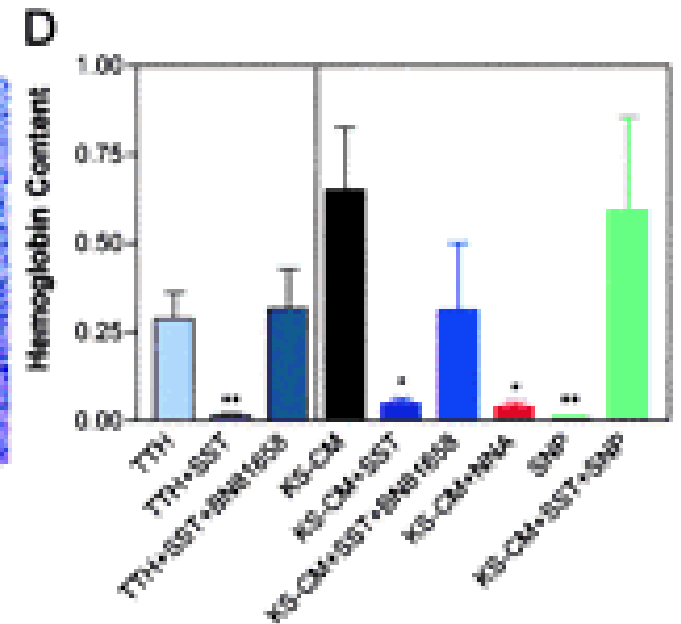
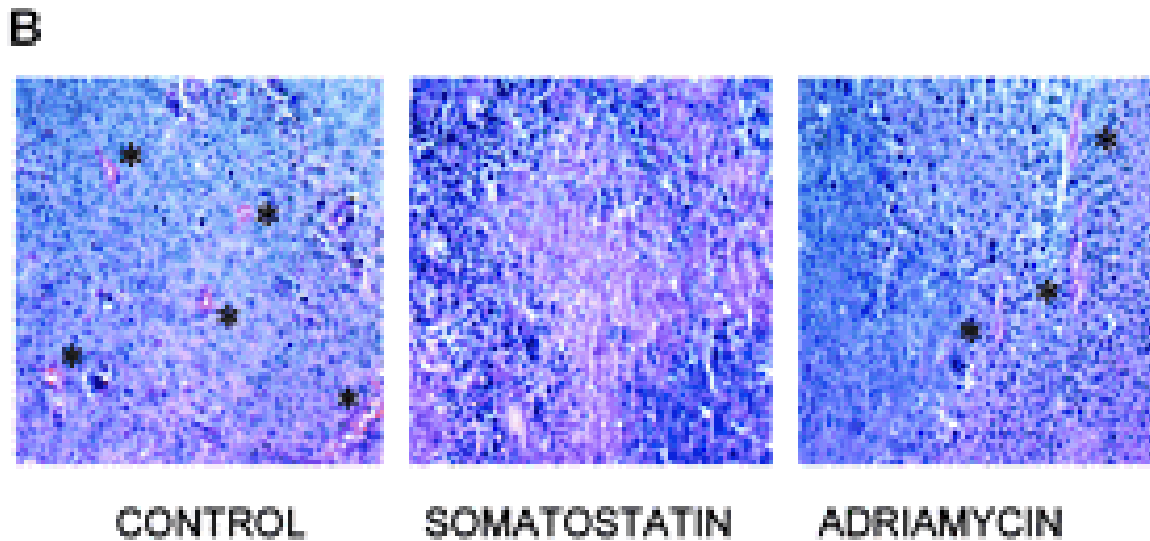
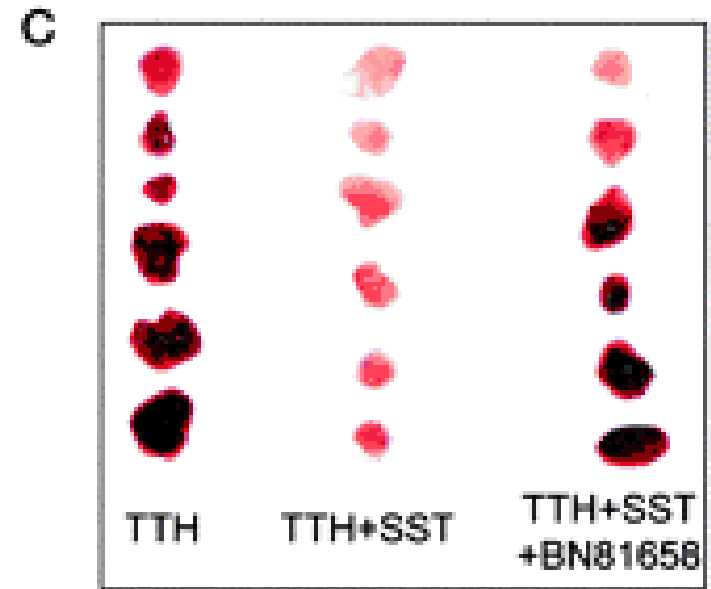
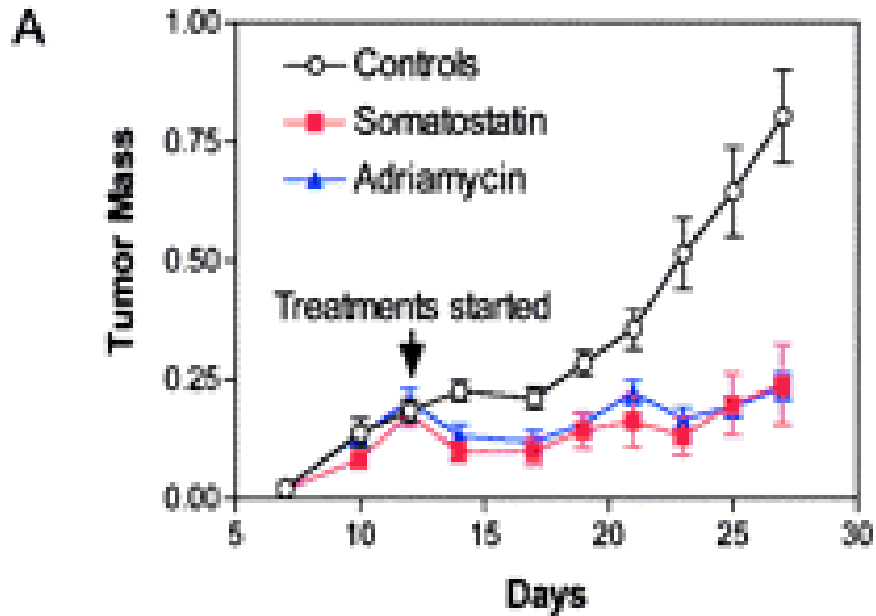


Drugs that inhibit endothelial cells

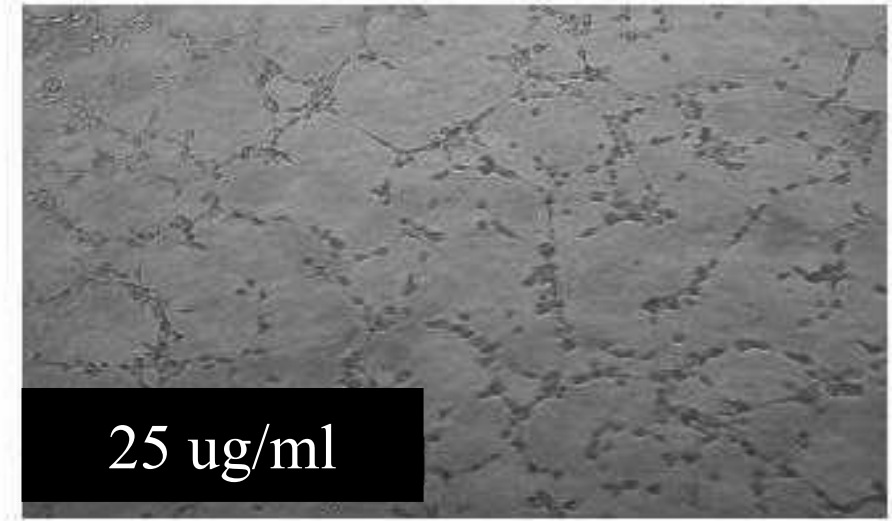
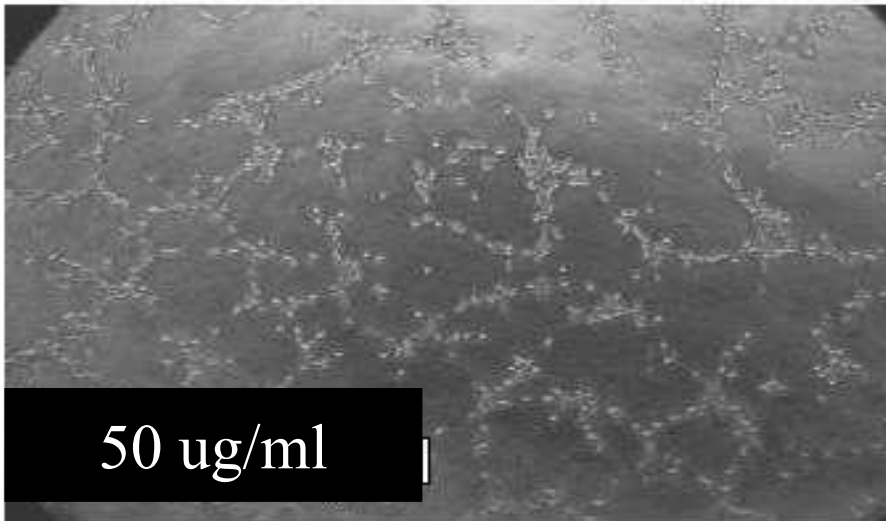
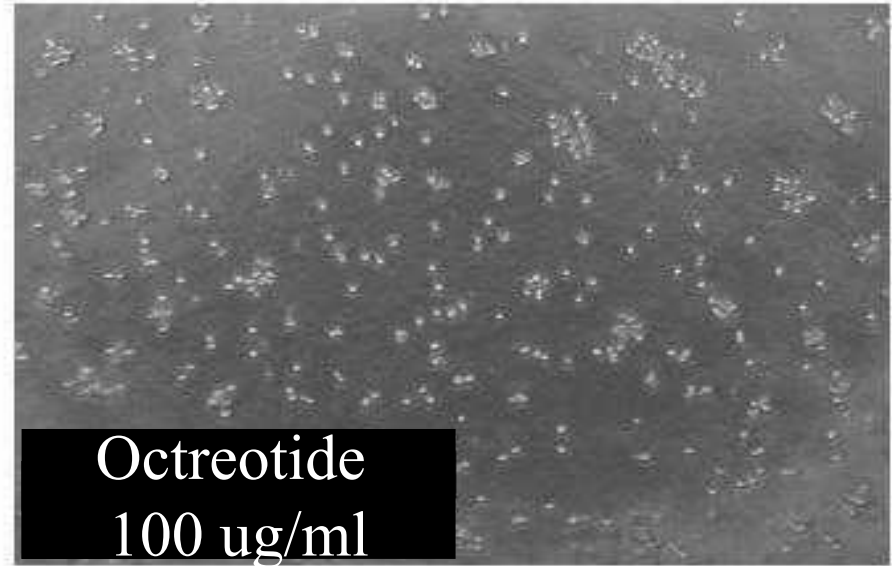
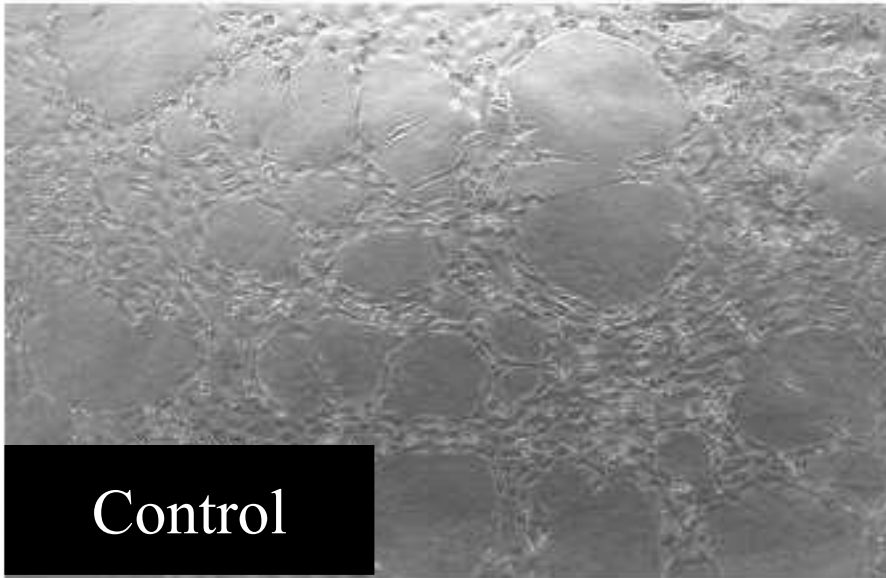


Drugs that block matrix breakdown





Tubule formation by HUVEC



Antitumor efficacy of somatostatin

(selected publications)

Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors.

A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group

Di Bartolomeo et al.

Cancer. 1996, 77: 402-8

Expression of the somatostatin receptor subtype-2 gene predicts response of human pancreatic cancer to octreotide

Fisher et al.

Surgery. 1996, 120: 234-40

Somatostatin analog RC-160 inhibits the growth of human osteosarcomas in nude mice

Pinski-J; and Schally-AV

Int J Cancer. 1996, 65: 870-4

Somatostatin analog octreotide inhibits the growth of differentiated thyroid cancer cells in vitro, but not in vivo

Hoelting et al.

J Clin Endocrinol Metab. 1996, 81: 2638-41

Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant interferon alpha-2b and octreotide

Lupoli et al.

Cancer. 1996, 78: 1114-8

sst2 somatostatin receptor expression reverses tumorigenicity of human pancreatic cancer cells

Delesque et al

Cancer Res. 1997, 57: 956-62

Antiproliferative activity of somatostatin

Direct effects

Activation of phosphatase activity

Inhibition of cAMP and cGMP accumulation

Inhibition of the mobilization of intracellular calcium through

- Inhibition of cell membrane calcium channels
- Interaction with PL-C and inositol/phospholipid growth pathways

Induction of programmed cell death (apoptosis)

Indirect effects

Inhibition of the release of trophic factors e.g. EGF and IGF-1

Inhibition of angiogenesis

Inhibition of cancer cell adhesion & metastasis