

**SINOSSI DELLO STUDIO MYME
(Versione 1.0 del 13 maggio 2009)**

Investigatore	Prof. Dino Amadori (1) Dott.ssa Alessandra Gennari (2)
Istituzione	(1) Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRST Meldola (FC) (2) UO Oncologia Medica, EO Galliera, Genova
Titolo dello studio	Studio multicentrico, randomizzato, di fase II, comparativo tra Myocet/Ciclofosfamide più Metformina verso Myocet/Ciclofosfamide come trattamento di prima linea in pazienti con tumore metastatico della mammella HER2 negative, insilino resistenti (definita con HOMA index)
Centro Coordinatore	(3) Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRST Meldola (FC) (Dott.ssa Oriana Nanni)
Razionale	<p>E' da tempo noto che l'insulina riveste un ruolo importante in termini prognostici in vari tipi di neoplasie umane, tra cui il tumore mammario. L'associazione tra insulina e cancro è biologicamente plausibile: l'iperinsulinemia induce anomalità della proliferazione tissutale dovute al forte effetto anabolico, con conseguente aumento della sintesi del DNA e della proliferazione cellulare. Questo effetto è in parte mediato dal dall'attivazione del pathway dell'Insulin Growth Factor, che regola la crescita e la differenziazione cellulare, nonché l'apoptosi. Nonostante l'effetto sulla proliferazione cellulare indotto dall'insulina sia noto da anni, l'attenzione dei ricercatori si è rivolta prevalentemente allo studio del sistema IGF, per il quale sono oggi disponibili nuovi farmaci "target directed", oggetto di sperimentazione clinica in vari tipi di tumore. Solo recentemente, si è visto che in realtà, nelle pazienti già affette da tumore mammario, è proprio l'insulina a rivestire un ruolo prognostico importante, mentre l'IGF sarebbe maggiormente coinvolto nel rischio di sviluppare tale neoplasia. Per questo motivo, oggi la possibilità di modulare l'azione dell'insulina mediante l'uso della metformina, rappresenta una nuova strategia terapeutica. La metformina è un farmaco comunemente utilizzato, da oltre 40 anni, per il trattamento della insulino-resistenza e dell'iperglicemia nei pazienti con diabete di tipo II, caratterizzata da un ottimo profilo di tollerabilità e dal basso costo. Recentemente, la metformina, somministrata in donne con insulino-resistenza e carcinoma mammario, si è dimostrata in grado non solo di controllare i livelli insulinemici, ma anche di influire sulla prognosi. Inoltre, studi preclinici hanno evidenziato le sue proprietà antiproliferative, con controllo della crescita delle cellule tumorali attraverso l'attivazione di protein-chinasi AMP-attivate (AMPK). Negli Stati Uniti, nell'ambito del gruppo cooperativo CALGB è stato recentemente pianificato uno studio in fase adiuvante, randomizzato, al fine di valutare in termini prognostici, l'efficacia della metformina in donne con carcinoma mammario e insulino-resistenza, al termine della chemioterapia adiuvante.</p> <p>Sulla base di queste premesse, lo scopo di questo studio è determinare se l'aggiunta della metformina al regime Myocet/Ciclofosfamide migliora la sopravvivenza libera da malattia nelle pazienti con tumore metastatico della mammella HER2 negative ed insulinoresistenti.</p>
Fase dello studio	II

Disegno dello studio	Multicentrico, randomizzato a due braccia
Obiettivo primario	Obiettivo dello studio è valutare l'efficacia clinica della combinazione di Myocet più Cyclofosfamide più Metformina, rispetto al trattamento con solo Myocet più Cyclofosfamide, in termini di sopravvivenza libera da progressione, in pazienti con tumore metastatico della mammella HER2 negative, insulinoresistenti..
Obiettivi e endpoint secondari	Endpoint clinici: Tasso di risposta obiettiva, sopravvivenza globale, tollerabilità Endpoints biologici: Caratterizzazione del profilo metabolico delle pazienti (sensibilità dei livelli di insulina)
Principali criteri di inclusione	<ul style="list-style-type: none"> • Tumore della mammella confermato istologicamente o citologicamente • Carcinoma mammario HER2 negativo (IHC o FISH) • Malattia metastatica, misurabile (RECIST), non pretrattata con chemioterapia • Malattia refrattaria a trattamenti endocrini • Insulino-resistenza misurata con HOMA Index • E'permessa una precedente chemioterapia adiuvante purchè terminata almeno 12 mesi prima dell'entrata in studio. E' permesso un trattamento adiuvante con antracicline e taxani. L'adose cumulativa di antraciclina ammessa è di 360mg/m² in caso di epirubicina e di 280 mg/m² in caso di doxorubicina. • Età compresa tra 18-75 anni • ECOG performance status ≤ 2 • Adeguata riserva midollare e funzionalità cardiaca e renale • Adeguata funzionalità cardiaca, con frazione di eiezione ventricolare $\geq 50\%$. • Consenso informato scritto.
Principali criteri di esclusione	<ul style="list-style-type: none"> • Diabete insulino-dipendente e non insulino-dipendente • Metastasi cerebrali • Storia di reazioni allergiche a composti con struttura chimica o biologica simile al Myocet o agli altri farmaci utilizzati nello studio. • Malattie concomitanti quali: insufficienza cardiaca, angina pectoris instabile, aritmie cardiache o malattie psichiatriche, che impediscano un regolare follow up e/o compliance al trattamento.
Definizione di Insulinoresistenza con HOMA INDEX	L' HOMA index utilizza la formula descritta da Matthews: [insulinemia ($\mu\text{U}/\text{m}$) x glicemia (mmol/l) / 22.5] oppure [insulinemia ($\mu\text{U}/\text{m}$) x glicemia (mg/dl) / 405] Valori normali intorno a 2. HOMA Index > 3.8 = è indice di insulino-resistenza.
Trattamento	<p>Braccio A (sperimentale): Myocet 60mg/m² per infusione venosa ogni 21 giorni + Cyclofosfamide 600mg/m² per infusione venosa ogni 21 giorni + Metformina 1000 mg 2 volte al giorno per os.</p> <p>Braccio B (standard di trattamento): Myocet 60mg/m² per infusione venosa ogni 21 giorni + Cyclofosfamide 600mg/m² per infusione venosa ogni 21 giorni</p> <p>La chemioterapia verrà effettuata per 8 cicli. Il trattamento con Metformina verrà proseguito fino a progressione di malattia.</p>

<p>Considerazioni statistiche e dimensioni dello studio</p>	<p>In questo studio di fase II randomizzato, la dimensione del campione è stata calcolata in base all'end-point primario che è la sopravvivenza libera da progressione ed assumendo un errore $\alpha = 10\%$ (2 code), con una potenza dell'80%.</p> <p>Per trovare un vantaggio di 4 mesi del tempo alla progressione mediano (da 6 mesi nel braccio di controllo a 10 mesi in quello sperimentale) saranno reclutati 112 pazienti (98 eventi) per un periodo di 24 mesi ed uno ulteriore di 12 mesi di follow-up.</p> <p>L'analisi primaria dello studio sarà condotta in accordo con il principio dell'"intention to treat", quella secondaria sarà condotta nella popolazione "per protocol".</p>
<p>Bibliografia essenziale</p>	<p>Boyd DB: Insulin and cancer. Integr Cancer Ther 2: 315-329, 2003</p> <p>Hill DJ, Milner RDG: Insulin as a growth factor. Pediatr Res 19: 879-886, 1985</p> <p>Shi R, Yu H, McLarty J, et al: IGF-I and breast cancer: a meta-analysis. Int J Cancer 111:418-423, 2004</p> <p>Nakae J, Kido V, Accilli D: Distinct and overlapping functions of insulin and IGF-I receptors. Endocrine Rev 22: 818-835, 2001</p> <p>Pollak M. Insulin, insulin-like growth factors, insulin resistance and neoplasia. Am J Clin Nutr 86: 820S-822S, 2007</p> <p>Denley A, Carroll JM, Brierley GV, et al. Differential activation of insulin receptor substrates 1 and 2 by insulin-like growth factor-activated insulin receptors. Mol Cell Biol 27:3569-3577, 2007</p> <p>Knowler WC, Barrett-Conner E, Fowler SE et al: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin NEJM 346: :393-403, 2002</p> <p>Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM et al: Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. BMJ 330: 1304-1305, 2005</p> <p>Zakikhani M, Dowling RJ, Fantus IG et al. Metformin is an AMP Kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. Cancer Res 66: 10269-10273, 2006</p> <p>Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG et al. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. Cancer Res 67: 10804-10812, 2007</p> <p>Gennari A, Sormani MP, Pronzato P et al. Association between expression of Insulin Resistance (IR) Related Genes and breast cancer outcome. J Clin Oncol 25 (Suppl): 10597, 2007 (abs)</p> <p>Charles MA, Eschwège E, Grandmottet P, et al. Treatment with metformin of non-diabetic men with hypertension,</p>

	<p>hypertriglyceridaemia and central fat distribution: the BIGPRO 1.2 trial. Diabetes Metab Res Rev 16: 2-7, 2000.</p> <p>Batist G, Burton J, et al. Myocet (liposome-encapsulated doxorubicin citrate): a new approach in breast cancer therapy. Expert Opin Pharmacother. 2002 Dec;3(12):1739-51.</p>
--	---