

## **ATTUALITA'**

### ***Il Multitrattamento Di Bella : risultati della sperimentazione***

*A cura del  
Gruppo di coordinamento centrale  
per la sperimentazione del Multitrattamento Di Bella*

#### ***Premessa***

*Nel corso del 1998 la vicenda legata al multitrattamento antitumorale formulato dal prof. Luigi Di Bella (MDB) ha certamente rappresentato in Italia uno degli argomenti di sanità pubblica sul quale si è maggiormente focalizzata l'attenzione degli operatori sanitari e di vasti strati dell'opinione pubblica. Le ragioni di una così grande risonanza sono da ricercare nell'attrazione che inevitabilmente comporta ogni presunta soluzione terapeutica ad un problema che per la sua estensione (in Italia sono più di 250.000 i pazienti che sperimentano, ogni anno, la terribile esperienza di sentirsi diagnosticare questo tipo di malattia) e per la sua gravità (i tumori rappresentano*

*tuttora, nel nostro paese, circa il 30% delle cause di morte e la sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi è di circa il 40%) comporta un forte carico emotivo e di sofferenze per la maggior parte delle famiglie.*

*Non si vuole qui ripercorrere l'intero sviluppo della vicenda che ha visto molti attori (ricercatori, medici, politici, magistrati, giornalisti, associazioni dei consumatori, ecc) ma più semplicemente descrivere come le istituzioni sanitarie centrali hanno affrontato il problema di fornire una risposta a quei pazienti che, nel rivolgersi a questa terapia non convenzionale, avevano il diritto di conoscere la verità sulle potenzialità*

*terapeutiche di tale trattamento e sul suo eventuale profilo di rischio.*

*La vicenda Di Bella non è da considerare come uno specifico fenomeno italiano; già in passato, negli anni '70, gli USA avevano vissuto una esperienza (quella del Laetrile, estratto dai noccioli di albicocca) che per la sequenza delle fasi che ne hanno determinato lo sviluppo, la partecipazione dell'opinione pubblica, le deliberazioni adottate in diverse sedi giuridiche e le decisioni assunte dagli organi sanitari centrali può essere considerata assolutamente identica a quella vissuta in Italia nel corso del 1998 (1). D'altra parte l'interesse che suscitano le cosiddette "terapie non convenzionali" sembra coinvolgere sempre più persone se è vero che, come sostenuto da recenti indagini, più del 30% dei pazienti ricorre a questo tipo di trattamenti.*

*E' interessante a tale proposito citare un passo della sentenza (n.185, 1998) che la Corte Costituzionale ha emesso proprio in merito al multitrattamento Di Bella:*

*"nei casi in cui ...esista la possibilità di un trattamento già sperimentato e validato la pretesa che lo Stato debba essere comunque tenuto a fornire gratuitamente altre prestazioni mediche, anche solo ipoteticamente efficaci, non sarebbe ragionevole. Non possono ricadere, infatti, sul Servizio Sanitario Nazionale le conseguenze di libere scelte individuali circa il trattamento terapeutico preferito, anche perché ciò disconoscerebbe il ruolo e le responsabilità che competono allo Stato, attraverso gli organi tecnico-scientifici della sanità, con riguardo alla sperimentazione e alla certificazione di efficacia, e di non nocività, delle sostanze farmaceutiche e del loro impiego terapeutico a tutela della salute pubblica."*

*Nel caso del MDB la scelta operata dagli organi tecnico-scientifici della sanità è stata quella di effettuare una sperimentazione clinica cosiddetta di fase II. Con tale termine si intende generalmente una modalità sperimentale che non prevede il confronto con gruppi di controllo e che*

*è finalizzata ad acquisire conoscenze sui livelli di "attività" di un farmaco o di un insieme di farmaci. In campo oncologico ciò significa valutare se un determinato trattamento è in grado di ridurre le dimensioni delle masse tumorali in un numero significativo di pazienti. Solo dopo aver eventualmente raggiunto dei risultati positivi in questo tipo di studi vengono pianificate delle sperimentazioni di fase III (i cosiddetti RCTs - Randomised Controlled Trials - nei quali è operato un confronto tra diversi gruppi di pazienti assegnati casualmente a diversi trattamenti) al fine di valutare comparativamente se il trattamento in esame sia più efficace di altri disponibili per esiti quali, ad esempio, la riduzione della mortalità.*

*La scelta di una sperimentazione di fase II, nel caso del MDB, è stata dettata da importanti motivazioni sia di ordine etico che di ordine pratico. Una sperimentazione di fase III avrebbe, infatti, comportato il coinvolgimento di un grande numero di pazienti. Il sottoporre per un periodo di tempo prevedibilmente lungo migliaia di*

*pazienti ad un trattamento il cui livello di efficacia era, a priori, non noto avrebbe violato fondamentali vincoli etici. In tal senso si è esplicitamente espressa, e non poteva essere altrimenti, una commissione etica nazionale, nominata ad hoc per la vicenda Di Bella.*

*Dal punto di vista poi della concreta realizzabilità occorre osservare che, anche non volendo considerare i principi etici già detti, ben difficilmente sarebbe stato possibile attuare un disegno sperimentale nel quale i pazienti che richiedevano l'MDB avrebbero accettato di essere assegnati, in maniera casuale, a gruppi diversi di trattamento.*

## **Introduzione**

*Il programma di sperimentazioni multicentriche di fase II coordinato a livello nazionale dall'Istituto superiore di sanità (2) si è articolato su dieci studi, relativi a diverse linee tumorali. Tali studi sono stati approvati dalla Commissione Unica del Farmaco, dalla*

*Commissione oncologica nazionale e da un Comitato etico nazionale appositamente istituito (oltre che dai Comitati etici locali dei centri presso i quali è stata effettuata la sperimentazione). Per tutti i pazienti inclusi nello studio è stato ottenuto, prima dell'inizio del trattamento MDB, il consenso informato scritto.*

*Gli studi previsti nell'ambito della sperimentazione sono stati i seguenti:*

- 1- *malattie linfoproliferative: Linfomi non-Hodgkin ad istologia aggressiva e Leucemia linfoide cronica (coordinatore prof. F. Mandelli);*
- 2- *carcinoma mammario in pazienti con età superiore a 70 anni, in attesa di intervento chirurgico (coordinatore prof. U. Veronesi);*
- 3- *carcinoma mammario metastatico non suscettibile di trattamento ormonoterapico e/o chemioterapico (ECOG PS 0-2) (coordinatore prof. P. Conte);*
- 4 - *carcinoma mammario metastatico non suscettibile di trattamento ormonoterapico o chemioterapico*

*(ECOG PS 3-4) (coordinatore prof. F. Cognetti);*

- 5- *carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico in pazienti precedentemente trattati e non pretrattati (coordinatore prof. S. Monfardini);*
- 6- *carcinoma coloretale in fase avanzata (coordinatore prof. G. Colucci);*
- 7- *carcinoma del pancreas esocrino (coordinatore prof. S. Iacobelli);*
- 8- *carcinoma del distretto cervico facciale e dell'esofago, metastatico o recidivo dopo una prima linea chemioterapica (coordinatore prof. F. Cognetti);*
- 9- *recidiva di glioblastoma dopo chirurgia e radioterapia (coordinatore prof. G. Sannazzari);*
- 10- *neoplasie solide in fase critica molto avanzata (coordinatore prof. D. Amadori).*

*Sono di seguito descritti i principali aspetti metodologici ed i risultati della sperimentazione relativamente a nove degli studi avviati;*

il protocollo 2, infatti, è stato interrotto per mancanza di pazienti disponibili a partecipare. Metodi e risultati in forma più estesa sono stati pubblicati come Rapporti dell'Istituto superiore di Sanità (3,4).

### ***Popolazione e metodi***

Per essere ammessi negli studi i pazienti dovevano: avere un'età superiore a 18 anni, avere ricevuto una diagnosi istologica o citologica di malattia neoplastica, presentare una malattia misurabile e/o valutabile, presentare uno stadio avanzato di malattia, aver sospeso la terapia antiblastica almeno quattro settimane prima dell'inizio della sperimentazione, non avere ricevuto precedenti trattamenti MDB. Per tutti i pazienti è stato valutato il *Performance Status* (PS) ECOG (Appendice 1). Specifici criteri di eleggibilità erano previsti nei singoli protocolli di studio.

La sperimentazione MDB è stata condotta presso 26 centri di riferimento oncologico, distribuiti su tutto il territorio italiano. Oltre 250

operatori sanitari sono stati complessivamente coinvolti nelle attività sperimentali. L'Istituto Superiore di Sanità ha coordinato i trial e controllato la produzione, l'acquisto e la distribuzione dei farmaci.

### **Trattamento in studio**

Ciascun paziente incluso negli studi ha ricevuto i farmaci del Multitratamento Di Bella consistenti in: soluzione ai retinoidi, melatonina, bromocriptina, octreotide o somatostatina. La somatostatina veniva somministrata in infusione sottocutanea continua mediante siringa temporizzata. Per i pazienti inclusi nei protocolli 1, 3, 5, 7 e 8 era prevista l'aggiunta di un chemioterapico, la ciclofosfamida, secondo modalità specifiche per ogni singolo studio. Per i pazienti inclusi nel protocollo 9 era prevista l'aggiunta di un diverso chemioterapico: l'idrossiurea. Nel corso della sperimentazione è stato raccomandato un uso generalizzato delle vitamine C e D (diidrotachisterolo). Il trattamento con MDB è stato continuato fino al

verificarsi del primo dei seguenti eventi: progressione di malattia, tossicità inaccettabile, ritiro volontario del paziente o decesso. Il trattamento è stato, invece, continuato nei pazienti con malattia stabile o con risposta obiettiva parziale o completa.

*Le compresse di melatonina e la soluzione ai retinoidi sono state preparate ad hoc, seguendo le indicazioni del Prof. L. Di Bella, dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze secondo le Buone Pratiche di Preparazione (Good Manufacturing Practices); ogni lotto è stato sottoposto a controlli quantitativi e qualitativi dall'Istituto Superiore di Sanità. Gli altri farmaci inclusi nel trattamento MDB sono in commercio in Italia e sono stati forniti gratuitamente dalle case farmaceutiche.*

#### Raccolta dati

*Per tutti i pazienti inclusi nella sperimentazione è stata compilata una scheda di rilevazione dei dati appositamente predisposta. Tale scheda si compone di quattro sezioni.*

*La prima, di valutazione basale, è stata compilata al momento dell'arruolamento riportando lo stadio della malattia, i siti di lesione (stadiazione), i risultati degli esami ematochimici e dei marker tumorali specifici. La seconda, di valutazione periodica, è stata compilata in occasione di ciascuna visita, e contiene i risultati della rivalutazione dei siti di lesione (ristadiazione) e degli esami ematochimici, nonché informazioni sulla compliance nell'assunzione dei farmaci MDB e sugli eventuali eventi avversi insorti. La terza, di fine trattamento, è compilata al momento della sospensione del trattamento MDB in seguito al verificarsi di uno degli eventi citati al paragrafo precedente. La quarta, di follow-up, è stata utilizzata per registrare la condizione clinica dei pazienti nelle visite successive alla sospensione del trattamento MDB.*

*Al fine di tutelare la privacy dei soggetti, ciascun paziente è stato identificato tramite un codice individuale. L'abbinamento fra informazioni anagrafiche complete di ciascun paziente e codice individuale*

*era possibile esclusivamente presso il centro che aveva in cura il paziente ed il centro coordinatore di ciascuno studio.*

*centri clinici e quella del Comitato indipendente, nell'analisi si è assunto come esito quello del Comitato indipendente.*

#### Valutazione dell'attività

*La valutazione dell'attività antitumorale dell'MDB è espressa come proporzione di risposte obiettive complete o parziali, definite secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Appendice 2) (5). La valutazione delle risposte obiettive è avvenuta al momento della ristadiatione dei pazienti (programmata a 4-12 settimane dall'arruolamento). Nel caso di risposta completa o parziale era necessaria una conferma successiva a distanza di 4 settimane.*

*Un "Comitato indipendente per la revisione degli end point", composto da cinque esperti (radiologi, oncologi ed ematologi) non coinvolti nella sperimentazione, ha riesaminato in cieco il materiale radiologico relativo sia alla stadiatione basale sia alla ristadiatione effettuata nei centri clinici partecipanti. In caso di discordanza fra la valutazione dei*

#### Valutazione della tossicità

*La valutazione della tossicità è stata effettuata analizzando i dati riportati nelle schede individuali di rilevazione e in apposite schede di segnalazione degli eventi avversi gravi. Gli eventi sono stati classificati in base a una scala di gravità elaborata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (5). Nell'ambito di ciascun protocollo sono stati considerati solo gli eventi avversi che, indipendentemente dalla gravità, sono stati considerati potenzialmente correlabili al trattamento sperimentale.*

#### Dimensione dello studio e analisi dei dati

*Con l'eccezione del trial sui glioblastomi, per il quale è stato usato il disegno a due stadi, secondo Simon (6), per tutti gli altri trial è stato seguito un disegno a uno stadio, basato sull'assunzione che si sarebbero potuti*

arruolare un numero sufficiente di pazienti in un breve periodo di tempo.

La dimensione campionaria di ciascun trial è stata stimata per poter discriminare tra un livello,  $p_0$  (definito non rilevante dal punto di vista clinico) ed un livello accettabile,  $p_1$ , (attività tale da giustificare successivi trial clinici) con una probabilità di errore di primo tipo (**a**) di 0,05, ed una probabilità di errore di secondo tipo (**b**) pari a 0,05. I valori di  $p_0$  e di  $p_1$  sono stati stabiliti indipendentemente in ciascun trial.  $P_0$  variava da 5% al 10%, mentre  $p_1$  variava tra il 20% ed il 30%. Sulla base di questi elementi è stato calcolato per ciascun trial il numero minimo di risposte necessarie per considerare l'MDB sufficientemente attivo da giustificare successivi studi; il numero di pazienti da includere in ciascun trial variava da 24 a 69 e il numero minimo di risposte variava da 2 a 12.

Nei casi in cui non è stato raggiunto il numero di pazienti previsto, sono state calcolate le seguenti probabilità: probabilità predittiva di superare il numero minimo di risposte

necessarie per concludere in favore della attività del trattamento, se fosse stato completato l'arruolamento dei soggetti; probabilità, condizionata alle risposte osservate, che la proporzione di risposte parziali o complete sia maggiore (o uguale) della proporzione attesa nel caso di attività di interesse clinico.

Ciascun paziente è stato classificato secondo la migliore risposta osservata durante il periodo di follow-up.

#### Monitoraggio della sperimentazione

Al fine di assicurare la correttezza nella conduzione della sperimentazione e l'aderenza alle Norme di Buona Pratica Clinica che regolano le attività di sperimentazione a livello internazionale, sono state previste e attuate diverse attività di monitoraggio. Per tutti i protocolli della sperimentazione MDB, è stato individuato un medico responsabile del monitoraggio delle attività svolte nei singoli centri. Nelle due visite effettuate presso ciascun Centro, il monitor ha verificato la correttezza



delle procedure adottate, registrando i risultati su un apposito questionario. Inoltre, a cura dell'Istituto Superiore di Sanità è stata condotta un'attività di audit, ovvero di supervisione sia dell'operato dei centri partecipanti sia dell'attività di monitoraggio attuata dai monitor. Una ulteriore verifica sulla correttezza nella conduzione della sperimentazione è stata effettuata dal Comitato di esperti internazionali e dal Comitato per la revisione degli *end point*. Infine, la registrazione delle schede di rilevazione dei dati è stata effettuata "in doppio" (da parte del Centro coordinatore di ciascun protocollo e da parte dell'ISS) con successiva verifica dei dati discordanti, in modo da ridurre e tendenzialmente eliminare le possibilità di errori nella registrazione dei dati clinici dei pazienti.

### **Risultati**

*In totale sono stati arruolati e trattati nei trial 395 pazienti nel periodo marzo - luglio 1998. Nove di questi sono stati esclusi per violazioni*

*nei criteri maggiori di eleggibilità; quindi in totale sono stati inclusi nell'analisi 386 pazienti. La tabella 1 mostra alcune caratteristiche della popolazione in studio in ciascun trial.*

*I risultati principali di ciascun trial sono presentati in tabella 2. Nessun paziente ha mostrato una risposta completa. Sono state osservate tre risposte parziali: una in un paziente con linfoma non-Hodgkin, una in una paziente con carcinoma mammario (PS ECOG=0-2), e una in un paziente con carcinoma del pancreas.*

*Al momento della rivalutazione, 47 pazienti non avevano riportato nessun cambiamento nella malattia, 199 pazienti (52%) erano progrediti e 97 (25%) erano deceduti. Considerando i singoli trial, la proporzione di pazienti con malattia in progressione variava tra il 38 e il 70%, e la proporzione di decessi variava tra 0 e 44%. 32 pazienti (8%) hanno interrotto il trattamento sperimentale per tossicità o per altre ragioni. Lo stato dei pazienti al 31 ottobre 1998 (ultima data di follow-up) è mostrato in tabella 3. Solo 16 pazienti (tre con risposta parziale e*

13 pazienti in malattia stabile) stavano ancora ricevendo il trattamento MDB, 219 (57%) erano deceduti mentre 22 pazienti (6%) risultavano persi al follow-up.

La tossicità è stata valutata per tutti i pazienti arruolati (395). Durante il periodo di osservazione, 157 pazienti (40%) hanno riportato in totale 273 eventi avversi (di ogni grado di tossicità) classificati come "potenzialmente associati al trattamento"; 41 pazienti (26%) hanno avuto 64 eventi classificati come "gravi" (grado 3-4 della scala OMS). La maggior parte degli eventi avversi (58%) sono stati di natura gastrointestinale: diarrea, vomito e nausea. La sonnolenza ha rappresentato l'11% degli eventi avversi totali. Nei trial che prevedevano l'uso della ciclofosfamide è stata osservata tossicità ematologica (anemia, trombocitopenia), questi eventi hanno costituito il 10% del totale. Tutti gli eventi avversi osservati erano attesi sulla base delle proprietà farmacologiche dei diversi farmaci e

erano stati descritti nel dossier per gli sperimentatori (investigator brochure).

#### Discussioni e conclusioni

I risultati di questi trial indicano che il Multitratamento Di Bella non ha attività clinica sufficiente per giustificare ulteriori indagini. I tre casi di risposta parziale osservati tra i 386 pazienti rappresentano un tasso di risposta dello 0,8%, che è ben al di sotto di ogni soglia ragionevole per dichiarare che un nuovo trattamento mostra un'attività promettente.

Il basso tasso di risposta consente di escludere la possibilità che il trattamento, preso nel suo complesso, abbia alcun effetto oltre la moderata attività che è già stata dimostrata per alcuni dei suoi componenti (7). Inoltre, l'osservazione che l'MDB è stata sospesa dopo pochi mesi nell'85% dei pazienti per progressione, tossicità o decesso, lascia poche speranze su un'efficacia significativa a lungo termine.

Come in molti trial di fase II i criteri di eleggibilità hanno, nella maggior parte dei protocolli, limitato

*l'arruolamento a pazienti non rispondenti a terapie standard, poiché non sarebbe stato etico privare i pazienti di trattamenti con efficacia dimostrata. Solo due trial (carcinoma mammario con PS ECOG 3-4 e neoplasia solida in pazienti in condizioni critiche) hanno coinvolto pazienti in condizioni critiche. In tutti gli altri trial il "performance status" della maggior parte dei pazienti era da discreto a buono (tabella 1). L'inclusione di pazienti in condizioni critiche è stato dettato dall'aumento di pazienti in trattamento in base a decreti pretorili che imponevano la somministrazione dell'MDB in pazienti in condizioni terminali: i risultati di questi due trial indicano chiaramente la mancanza di attività anti-tumorale dell'MDB in pazienti con tumori in condizioni terminali. Ottanta pazienti non pretrattati sono stati arruolati in due dei trial: solo una risposta è stata osservata nei pazienti con carcinoma del pancreas, mentre non è stata osservata nessuna risposta tra i pazienti non pretrattati con carcinoma polmonare.*

*Il confronto tra tali risultati e l'ipotesi "miracolistica" sostenuta dal prof. Di Bella in merito ad una terapia anticancro universale ed in grado di "guarire", per alcuni tipi di tumori, fino al 100% dei casi trattati, mette in luce forse il problema principale sollevato dall'intera vicenda: quello della comunicazione tra comunità medico-scientifica e pazienti. La risposta inizialmente fornita dalla comunità scientifica, in alcuni casi dogmaticamente arroccata su rigide posizioni accademiche, è risultata, infatti, essere "debole" rispetto alla domanda di speranza posta non più solo da alcuni pazienti ma anche da larghi strati dell'opinione pubblica. Certo la responsabilità di chi, anche inconsapevolmente, genera false speranze in soggetti resi deboli ed indifesi dal loro stato di malattia è moralmente molto grave. Ma occorre anche riflettere che, quando le argomentazioni fornite dalla comunità scientifica risultano essere poco comprensibili perché difficilmente traducibili nelle categorie concettuali normalmente utilizzate dai*



pazienti/cittadini, allora salta ogni meccanismo comunicativo. In questi casi non è più sufficiente far leva sul peso e sull'ipotetico carisma di "esperti": occorre evidentemente mettere in campo altre strategie di informazione. Su questi temi il nostro paese è indubbiamente carente di iniziative ed è auspicabile che l'esperienza vissuta dal nostro Sistema Sanitario, durante il 1998, possa essere adeguatamente capitalizzata per poter affrontare future, sempre possibili, analoghe emergenze sanitarie.

**Gruppo di coordinamento centrale per la sperimentazione del Multitrattamento Di Bella (MDB).**

D. Greco e R. Raschetti (Coordinatori, Istituto Superiore di Sanità, Roma),  
B. Caffari, E. Chiarotti, R. Da Cas, B. De Mei, G. Di Giovambattista, M. Maggini, F. Menniti Ippolito, S. Modigliani, P. Popoli, P. Ruggeri, S. Spila Alegiani, C. Tomino, G. Traversa (Istituto Superiore di Sanità, Roma), P. Bruzzi (Istituto Nazionale Ricerca sul Cancro, Genova), T. Gamucci (Istituto Regina Elena, Roma).

**Comitato Guida**

G. Benagiano (Presidente, Direttore Istituto Superiore di Sanità, Roma), D. D'Amadori (Ospedale Pierantoni, Forlì), P. Bruzzi (Istituto Nazionale Ricerca sul Cancro, Genova), E. Buiati (CDS, Bologna), E. Ciranni (Istituto Superiore di Sanità, Roma), F. Cognetti (Istituto Regina Elena, Roma), G. Colucci (Istituto scientifico oncologico, Bari), P.F. Conte (Ospedale S. Chiara, Pisa), G. Di Bella (Modena), De Greco (Istituto Superiore di Sanità, Roma), S. Iacobelli (Università G. D'Annunzio, Chieti), F. Mandelli (Università La Sapienza, Roma), M. Massotti (Istituto Superiore di Sanità, Roma), S. Monfardini (Fondazione G. Pascale, Napoli), F. Oleari (Ministero della Sanità, Roma), R. Raschetti (Istituto Superiore di Sanità, Roma), G.L. Sannazzari (Università Torino), L. Tomatis (Istituto per l'Infanzia Burlo Garofalo Trieste), U. Veronesi (Istituto Europeo di Oncologia, Milano).

**Comitato di Revisione Internazionale**

P. Calabresi (New England Cancer Society Providence, Rhode Island Hospital, USA), F. Cavalli (Divisione Oncologia, Ospedale S. Giovanni, Bellinzona, Svizzera), P. Kleihues (Director International Agency Research on Cancer, Lyon Cedex, Francia), J.G. Mc Vie (Cancer Research Campaign, London, UK), H. Pinedo (New Drug Development Office- EORTC Dept. Oncology, Free Univ. Hosp., Amsterdam, Olanda), K. Sikora (International Agency Research on Cancer, Lyon Cedex, Francia), T. Tursz

*(Istituto Gustave-Roussy, Villejuif Cedex, Francia).*

*(Oncologia, Ospedale Riuniti, Bergamo), P.L. Rossi Ferrini (Divisione di Ematologia, Policlinico di Careggi, Firenze), G.Simonetti (Ospedale S.Eugenio, Ist. Radiologia, Univ. Tor Vergata, Roma), A. Sobrero (Policlinico Universitario, Ospedale Civile S.M Misericordia, Udine).*

**Comitato di Revisione degli end point clinici**

*A.R. Bianco (Dip. Oncologia ed Endocrinologia Medica, Nuovo Policlinico, Napoli), R. Labianca*

**Bibliografia**

- 1) Moertel CG et al. A clinical trial of amiygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer. NEJM, 1982; 306 : 201-6
- 2) Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Decreto legge n. 23. 17 febbraio 1998; Serie generale n. 39:4-6.
- 3) Gruppo di Coordinamento Centrale per la Sperimentazione del Multitattamento Di Bella (MDB). Protocolli 4, 6, 8, 10. Rapporti ISTISAN 1998;17.
- 4) Gruppo di Coordinamento Centrale per la Sperimentazione del Multitattamento Di Bella (MDB). Protocolli 1, 3, 5, 7, 9. Rapporti ISTISAN 1998;24.
- 5) Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981; 47:207-14.
- 6) Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. Control Clin Trials, 1989; 10:1-10.
- 7) De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg S. Cancer, Principles & Practice of Oncology. Lippincott-Raven, 5<sup>th</sup> Ed. Philadelphia 1997

**Tabella 1.** Caratteristiche principali dei pazienti inclusi nei trial MDB (n=386)

<b>STUDIO</b>	<b>LNH</b> (n=32)	<b>LLC</b> (n=22)	<b>CM 0-2</b> (n=33)	<b>CM 3-4</b> (n=34)	<b>NSCLC t</b> (n=65)	<b>NSCLC nt</b> (n=51)	<b>CM</b> (n=17)
% femmine	40	30	100	100	20	10	0
Età mediana (anni)	58	62	54	59	62	67	67
Mesi mediani dalla diagnosi	34	62	78	58	12	3	3
% intervento chirurgico preced.	25	14	91	91	35	33	33
% chemioterapia precedente	100	100	94	94	100	-	-
% ormono terapia precedente	-	-	82	85	-	-	-
% radioterapia precedente	41	4	70	76	60	23	23
PS ECOG (%)							
0	22	68	39	-	12	23	23
1	25	18	39	3	52	59	59
2	22	9	21	3	35	18	18
3	31	4	-	74	-	-	-
4	-	-	-	21	-	-	-

LNH Linfoma Non-Hodgkin

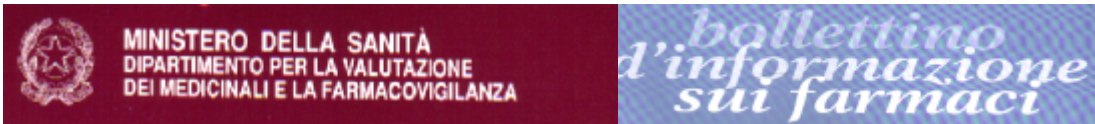
LLC Leucemia linfoid

CM 0-2 Carcinoma mammario PS ECOG =0-2

CM 3-4 Carcinoma

NSCLC t Carcinoma polmonare pazienti precedentemente trattati precedentemente trattati

NSCLC nt Carcinoma



<i>CCR</i>	<i>Carcinoma coloretale</i>	<i>CP</i>	<i>Carcinoma del p</i>
<i>CTC</i>	<i>Carcinoma della testa e del collo</i>	<i>GLIO</i>	<i>Glioblasto</i>
<i>CRIT</i>	<i>Neoplasie solide in fase critica molto avanzata</i>		

**Tabella 2.** Risultati principali degli studi di fase II sul Multitratamento Di Bella

Studio	Risposta parziale		Malattia stabile		Progressione		Decesso		Interruzione del trattamento
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.
<b>Linfoma non-Hodgkin</b>	1	3.1	8	25.0	17	53.1	6	18.8	0
<b>Leucemia linfoide cronica</b>	0	-	8	36.4	10	45.5	0	-	4
<b>Carcinoma mammario (ECOG PS 0-2)</b>	1	3.0	4	12.1	23	69.7	4	12.1	1
<b>Carcinoma mammario (ECOG PS 3-4)</b>	0	-	4	11.8	14	41.2	10	29.4	6
<b>Carcinoma polmonare in pazienti pretrattati</b>	0	-	1	1.5	28	43.1	29	44.6	4
<b>Carcinoma polmonare in pazienti non pretrattati</b>	0	-	6	11.8	27	52.9	13	25.5	4
<b>Carcinoma coloretta</b>	0	-	3	8.8	21	61.8	2	5.9	7
<b>Carcinoma del pancreas</b>	1	3.4	6	20.7	13	44.8	8	27.6	1
<b>Carcinoma cervico facciale e dell'esofago</b>	0	-	3	9.4	19	59.4	7	21.9	3
<b>Glioblastomi</b>	0	-	2	10.0	14	70.0	4	20.0	0
<b>Neoplasia solida in fase critica</b>	0	-	2	5.9	13	38.2	14	41.2	2
<b>Totale</b>	<b>3</b>	<b>0.8</b>	<b>47</b>	<b>12.2</b>	<b>199</b>	<b>51.6</b>	<b>97</b>	<b>25.1</b>	<b>32</b>



**Tabella 3.** Stato dei pazienti al 31 Ottobre 1998

<b>Studio</b>	<b>Vivi in trattamento</b>		<b>Vivi non in trattamento</b>		<b>Deceduti</b>	
	<b>N.</b>	<b>%</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
<b>Linfoma non-Hodgkin</b>	4	12.5	10	31.3	17	53.
<b>Leucemia linfoide cronica</b>	3	13.6	9	40.9	9	40.
<b>Carcinoma mammario (ECOG PS 0-2)</b>	2	6.1	14	42.4	16	48.
<b>Carcinoma mammario (ECOG PS 3-4)</b>	0	-	12	35.3	20	58.
<b>Carcinoma polmonare in pazienti pretrattati</b>	0	-	19	29.2	40	61.
<b>Carcinoma polmonare in pazienti non pretrattati</b>	4	7.8	24	47.1	20	39.
<b>Carcinoma coloretale</b>	1	2.9	10	29.4	18	52.
<b>Carcinoma del pancreas</b>	1	3.4	9	31.0	17	58.
<b>Carcinoma cervico facciale e dell'esofago</b>	1	3.1	8	25.0	23	71.
<b>Glioblastomi</b>	0	-	7	35.0	13	65.
<b>Neoplasia solida in fase critica</b>	0	-	7	20.6	26	76.
<b>Totale</b>	<b>16</b>	<b>4.1</b>	<b>12</b>	<b>33.4</b>	<b>219</b>	<b>56</b>

### **Appendice 1**

### **Performance Status (ECOG)**

<b>Descrizione</b>	<b>Grado</b>
<i>in grado di condurre una normale attività senza restrizioni</i>	<i>0</i>
<i>ridotte le attività che richiedono particolare impegno fisico, ma in grado di condurre attività di lavoro leggero e deambulante</i>	<i>1</i>
<i>deambulante ed in grado di provvedere a se stesso, ma non in grado di lavorare; a letto per meno del 50% delle ore diurne</i>	<i>2</i>
<i>solo parzialmente in grado di provvedere a se stesso; a letto per più del 50% delle ore diurne</i>	<i>3</i>
<i>completamente disabile, incapace di provvedere a se stesso; costretto totalmente a letto o su una sedia</i>	<i>4</i>

### **Appendice 2**

### **Valutazione della risposta secondo i criteri OMS**

<b>Risposta completa (RC)</b>	scomparsa di tutti i segni e sintomi della malattia per una durata non inferiore a 1 mese.
<b>Risposta parziale (RP)</b>	riduzione, per una durata non inferiore ad un mese, di almeno il 50% della somma delle misure delle lesioni neoplastiche misurabili, senza comparsa di nuove lesioni né incremento superiore o eguale al 25% della misura di una qualunque lesione. Per misura di ogni singola lesione si intende il prodotto dei suoi diametri trasversi valutati radiologicamente.
<b>Progressione (P)</b>	aumento del 25% o più della misura di almeno una delle lesioni preesistenti e/o comparsa di nuove lesioni.



<b>Malattia stabile (MS)</b>	aumento inferiore al 25% o riduzione inferiore al 50% della somma delle misure delle lesioni preesistenti, senza comparsa di nuove lesioni né incremento superiore od eguale al 25% della misura di una qualunque lesione.
------------------------------	--