

Titolo:	Studio di fase II su palbociclib adiuvante come alternativa alla chemioterapia nei pazienti anziani con carcinoma mammario ER+/HER2- in fase iniziale ad alto rischio".
Patologia:	Mammella
Tipo di Studio:	sperimentale
Fase:	II
Principali criteri di inclusione:	Donne o uomini con carcinoma mammario invasivo in fase iniziale, in stadio II o III secondo l'8° edizione della classificazione TNM dell'International Union Against Cancer (UICC [Unione internazionale contro il cancro]). · Conferma istologica di carcinoma mammario invasivo in fase iniziale, ER+ (colorazione positiva per ER di almeno il 10% delle cellule), HER2-negativo in base ai risultati dell'esame patologico locale. L'esame può essere effettuato su agobiopsia diagnostica o campione di resezione. · Nei pazienti con carcinoma mammario multicentrico, multifocale e/o bilaterale, tutti i tumori invasivi sottoposti a esame istopatologico devono soddisfare i criteri patologici sopra descritti relativi allo stato ER e HER2. · Chemioterapia adiuvante indicata e fattibile secondo il medico curante e il paziente sulla base di parametri clinico-patologici standard (dimensioni del tumore, coinvolgimento linfonodale, stato di salute generale, marcatore di proliferazione, volontà del paziente) e, se disponibile, del profilo di espressione genica. · Chemioterapia adiuvante contenente sia antracicline sia taxani (in combinazione o in sequenza) considerata dal medico curante non indicata o non fattibile. · Età ≥ 70 anni. · Stato di prestazione fisica OMS 0-2. · Completamento della valutazione geriatrica G8 entro 3 settimane dalla randomizzazione. · La partecipazione alla ricerca traslazionale è obbligatoria e il paziente deve pertanto acconsentirvi. Il paziente deve autorizzare il prelievo sequenziale di campioni di sangue nel corso della sperimentazione. · Il paziente deve essersi sottoposto a chirurgia mammaria +/- ascellare con intento curativo per l'attuale tumore maligno ≤ 8 settimane prima della randomizzazione. Il

campione chirurgico finale del tumore primario deve presentare margini R0 liberi da tumore.

- In base alla valutazione del medico, i pazienti devono essersi sufficientemente ripresi da eventuali effetti collaterali dell'ultimo intervento chirurgico, senza alcuna complicanza attiva nella guarigione della ferita al momento della randomizzazione.
- Paziente motivato a sottoporsi a radioterapia adiuvante ove indicata secondo le linee guida istituzionali locali.
- Nota: per i pazienti nel braccio palbociclib, la radioterapia, se indicata, deve iniziare ≤ 9 settimane dopo l'ultimo intervento chirurgico. La terapia endocrina può essere avviata durante o dopo la radioterapia, ma non oltre le 3 settimane dall'ultima radioterapia. Il trattamento con palbociclib deve iniziare ≤ 3 settimane dopo l'ultima radioterapia. Se non vi è indicazione alla radioterapia, la terapia endocrina e il trattamento con palbociclib devono essere avviati ≤ 9 settimane dopo l'ultimo intervento chirurgico.
- Nota: per i pazienti nel braccio della chemioterapia, la chemioterapia deve essere il primo trattamento adiuvante e deve iniziare ≤ 9 settimane dopo l'ultimo intervento chirurgico. Se indicato, il trattamento radioterapico deve iniziare ≤ 6 settimane dopo l'ultima somministrazione della chemioterapia. La terapia endocrina adiuvante può essere avviata durante o dopo la radioterapia, ma non oltre le 3 settimane dall'ultima radioterapia. Se non vi è indicazione alla radioterapia, la terapia endocrina deve essere avviata ≤ 6 settimane dopo l'ultima somministrazione della chemioterapia.
- Adeguata funzione degli'organi di base, evidenziata dai seguenti risultati di laboratorio entro 3 settimane dalla randomizzazione:
 - o Emoglobina ≥ 9 g/dl.
 - o Conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$.
 - o Conta piastrinica $\geq 100.000/\text{mm}^3$.
 - o Bilirubina totale $\leq 1,5$ volte il limite superiore della norma (ULN), oppure bilirubina totale $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ in pazienti con sindrome di Gilbert documentata.
 - o Velocità di filtrazione glomerulare (GFR) ≥ 30 ml/min secondo la formula Modifica della dieta nella malattia renale (MDRD) o la formula Epidemiologia della malattia renale cronica (CKD-EPI) o la formula di Cockcroft e Gault.
 - o Transaminasi sierica glutammico-ossalacetica (SGOT) (AST), transaminasi sierica glutammico-piruvica (SGPT) (ALT) e fosfatasi alcalina $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.
- I pazienti devono essere in grado di, e disposti a ingerire e trattenere il farmaco orale e non presentare condizioni che potrebbero interferire con l'assorbimento enterico.
- Per gli uomini che partecipano alla sperimentazione:

	· Dal momento che il trattamento previsto dal protocollo può compromettere la fertilità in maniera permanente, consigliamo di offrire al paziente la possibilità di conservare lo sperma prima del trattamento. · Il paziente con partner in età fertile/con potenziale riproduttivo deve utilizzare due metodi contraccettivi, definiti dallo sperimentatore, dalla data di firma del modulo di consenso informato, per tutta la durata dello studio e per 6 mesi dopo l'ultima dose delle chemioterapie o 3 mesi e mezzo (14 settimane) dopo l'ultima dose di palbociclib. Durante lo studio è consentita la combinazione di due (2) dei metodi barriera elencati sotto. È fortemente consigliato che almeno uno di questi due metodi sia altamente efficace. Per metodo contraccettivo altamente efficace si intende un metodo che abbia un tasso di insuccesso inferiore all'1% e non interferisca con le indagini previste. Consenso informato scritto firmato.
Principali criteri di esclusione:	Evidenza di metastasi a distanza macroscopiche, indagate secondo le linee guida istituzionali locali. · Anamnesi pregressa di carcinoma mammario invasivo. · Trattamento con vaccini vivi entro 30 giorni prima della prima dose del farmaco in studio. · Terapia antitumorale sistemica precedente il trattamento chirurgico del carcinoma mammario. · Precedente terapia con qualsiasi inibitore della chinasi ciclina-dipendente 4/6 (CDK4/6). · Agente sperimentale concomitante ricevuto entro 28 giorni dalla randomizzazione. · Trattamento antitumorale concomitante, ad eccezione degli agenti anti-riassorbimento osseo o degli agonisti dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH) nei pazienti maschi trattati con un inibitore dell'aromatasi. · Anamnesi di reazioni allergiche attribuite a sostanze con composizione chimica o biologica simile a palbociclib o ai componenti della chemioterapia. · Anamnesi di rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio. · Assunzione di farmaci o sostanze che siano potenti inibitori o induttori degli isoenzimi CYP3A entro 7 giorni dalla randomizzazione. · Malattia intercorrente non controllata, tra cui, in modo non limitativo, infezione in corso o attiva (compresa un'anamnesi nota di infezione da virus dell'immunodeficienza umana [HIV] o infezione attiva da epatite B e/o epatite C), insufficienza cardiaca congestizia sintomatica, angina pectoris instabile, aritmia cardiaca non controllata o diabete non controllato. · Nota: per i pazienti per i quali è prevista la

	somministrazione di doxorubicina o epirubicina, deve essere stata dimostrata un'adeguata funzione cardiaca di base (frazione di eiezione ventricolare sinistra $\geq 50\%$) non più di 1 anno prima dell'avvio del trattamento. · Qualunque condizione psicologica, familiare, sociologica o geografica che costituisca un potenziale ostacolo alla conformità al protocollo dello studio e al programma di follow-up; tali condizioni devono essere discusse con il paziente prima della registrazione nella sperimentazione. · Altro tumore maligno entro gli ultimi 5 anni, con l'eccezione di: tumore cutaneo non melanoma adeguatamente trattato, non metastatico, tumore in situ della cervice trattato in modo curativo, carcinoma duttale in situ della mammella.
Sede e contatti	ASL BI- Clinical Trial Center (01515156510 ufficio.sperimentazioni@aslbi.piemonte.it)