

*Passato...*



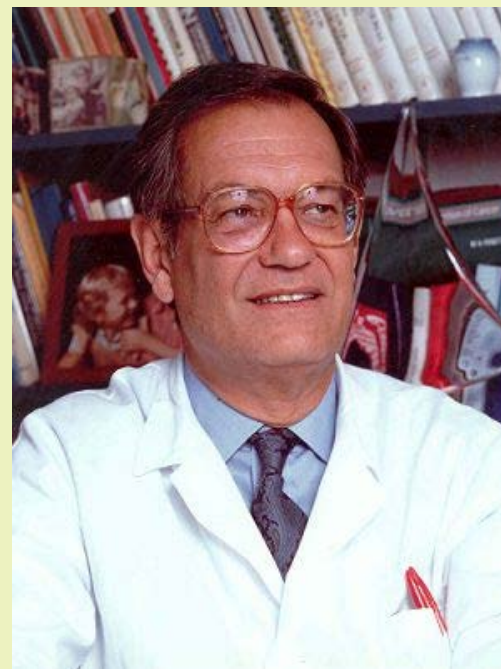
*Presente...*



*Bucalossi  
l'ha fatto*



*Veronesi  
l'ha fatto  
grande*



*Bonadonna  
l'ha fatto  
scientifico*



# Protocollo 0001



ISTITUTO NAZIONALE  
PER LO STUDIO  
E LA CURA DEI TUMORI

20133 - Milano - via Venezian, 1 - p.le Gori, 22 - tel. 29.21.76 - 29.21.77 - 29.23.20 - 23.63.940

Luglio 1970

Partecipanti: G. Bonadonna, S. Monfardini,  
M. De Lena, F. Fossati-Bellani,  
G. Beretta, E. Bajetta.

*BM*

## Somministrazione di adriamicina in tumori solidi mediante un nuovo schema terapeutico.

- A) **SCOPO:** determinare (con il S.W.C.C.S.G.) la tossicità e l'efficacia dell'adriamicina in vari tumori solidi dell'adulto e dell'infanzia mediante un nuovo schema terapeutico intermittente.
- B) **SCELTA DEI PAZIENTI:** sono candidati tutti i pazienti con linfoma o neoplasia solida in fase avanzata. Sono esclusi i casi trattati con chemioterapia nelle tre settimane precedenti la somministrazione dell'adriamicina, i casi con riserva midollare compromessa, con iperazotemia e con anamnesi di malattie coronariche o aritmia cardiaca.
- C) **ESAMI DI LABORATORIO:** emometria completa, creatininemia, uricemia, SGOT, SGPT, fosfatasi alcalina, BSP, elettroforesi, XCG, CPK; ove possibile, mielogramma. L'emometria va ripetuta 2-3 volte la settimana (con particolare attenzione attorno al 14° giorno), mentre gli altri esami verranno ripetuti prima di ogni ciclo terapeutico.
- D) **DOSE PIENA:** 25 mg/m<sup>2</sup>/die x 3 i.v. (G.B. 5000; PP 150.000)  
**DOSE RIDOTTA:** 20 mg/m<sup>2</sup>/die x 3 i.v. (G.B. 3-5000; PP 100-150.000)  
Il dosaggio può essere modificato nel tempo usando le seguenti dosi in base ai valori minimi dell'emometria ottenuti nelle tre settimane di intervallo:

		20- 15	25	30	35 (mg/m <sup>2</sup> /die x 3)	
						Dose seguente
G.B.	PP					aumentare di un livello
5000	e	15000				invariata
3-5000	o	100-150000				diminuire di un livello
2-3000	o	50-100000				diminuire di due livelli
2000	o	50000				
G.B.	PP					Dose seguente
3-5000	e	100-150000				aumentare di un livello
2-3000	o	50-100000				invariata
2000	o	50000				diminuire di un livello

- E) **DURATA DEL TRATTAMENTO:** se vi è risposta obiettiva, proseguire ogni tre settimane fino alla ripresa della neoplasia. Se vi è arresto della crescita della neoplasia, la terapia può essere proseguita a discrezione del ricercatore. Se vi è progressione della malattia, il trattamento viene proseguito fino a produrre mielodepressione. Se il tumore a questo punto continua a proliferare il trattamento viene interrotto.
- Il trattamento viene considerato adeguato se l'adriamicina viene somministrata per un minimo di due cicli. Per ogni tipo istologico è necessario trattare 15 pazienti in modo adeguato per poter determinare una risposta terapeutica del 20% o più.

Progetto 0002

Luglio 1970

Partecipanti: G. Bonadonna, M. De Lena, E. Bajetta, S. Monfardini, G. Beretta, R. Molinari, A. Guzzon, F. Fossati-Bellani.



ISTITUTO NAZIONALE  
PER LO STUDIO  
E LA CURA DEI TUMORI

20133 - Milano - via Venezian, 1 - p.le Gori, 22 - tel. 29.21.76 - 29.21.77 - 29.23.20 - 23.63.940

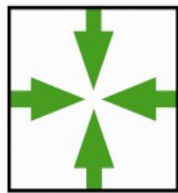
## FASE I ED INIZIALE FASE II CON BLEOMICINA NEI TUMORI SOLIDI

- A) **Fremessa:** la Bleomicina (BLM) è un antibiotico isolato in Giappone dallo Streptomyces Verticillius (H. Umezawa, 1962). Non è ancora nota la formula di struttura. La BLM si distribuisce prevalentemente nella cute, nei polmoni, nel peritoneo e nel sistema linfatico. Viene escreta prevalentemente e rapidamente con le urine dove non è più dosabile dopo 72 ore. Il farmaco si è dimostrato attivo nei vari tumori spinocellulari e nei linfomi maligni. Incerta per ora la sua attività in altre neoplasie. Non si conosce ancora il rapporto dose/effetti tossici (soprattutto fibrosi polmonare), né il rapporto dose/effetti terapeutici.
- B) **Scopo:** sperimentare la BLM in vari tumori solidi dell'adulto e del bambino, soprattutto varietà spino-cellulare (oro-faringe, polmone, esofago, pene, cervice e cute), nei linfomi e nella psoriasi. Ove possibile escludere i pazienti con fibrosi polmonare, bronchite cronica, bronchiectasie, enfisema, asma bronchiale, pneumoconiosi, iperazotemia ed insufficienza epatica marcata.
- C) **Dose e schema terapeutico:** la BLM è disponibile in fiale da 15 mg. sotto forma di polvere. Può essere diluita con NaCl o glucosata al 5% (è stabile in soluzione per 1 anno a 20-25° C). Se iniettata i.m. o s.c. si può aggiungere un anestetico locale (es. procaina HCl). I pazienti candidati a terapia con BLM vengono assegnati secondo un sistema randomizzato ad uno dei seguenti schemi:
- (1) 30 mg./m<sup>2</sup>x2/sett. i.v. per 4 settimane (schema A)
  - (2) 30 mg./m<sup>2</sup>/die x 8 i.v. (schema B)
- MANTENIMENTO: 10 mg./m<sup>2</sup> (schema A o B)
- D) **Esami di laboratorio:** radiografia del torace e dell'esofago (ove possibile riserva respiratoria), controllo azotemia e transaminasi prima di iniziare ogni ciclo di BLM. Ripetere il torace ogni 7-15 giorni. I controlli ORL devono essere fatti dal dott. Molinari. Autopsia di tutti i casi deceduti in reparto. Per ogni tipo istologico è necessario trattare 15 pazienti.
- E) **Effetti collaterali:** febbre elevata dopo 1-4 ore (premedicare con 50-100 mg. di Indocid 1 ora prima di ogni iniezione); astenia, nausea, vomito e diarrea, stomatite, caduta dei capelli, pigmentazione cutanea, alterazioni distrofiche delle unghie, ispessimento della cute delle palme delle mani e della pianta dei piedi; in alcuni casi (3-5%) può comparire un quadro clinico-radiologico tipo polmonite che talora si trasforma in fibrosi polmonare (sommministrare prednisone 50-75 mg/die ed antibiotici; sospendere subito BLM). La BLM non sembra produrre mielotossicità.
- F) **Durata del trattamento:** al termine del 1° ciclo, a prescindere dallo schema, viene osservato un periodo di riposo di 4-6 settimane. Se al termine di tale periodo non si osservano segni radiologici di fibrosi polmonare o di polmonite, si può ripetere un secondo ciclo anche se non vi è stata regressione o la malattia è leggermente progredita. Se vi è netta progressione sospendere la terapia solo se sono comparsi segni collaterali dopo il primo ciclo, altrimenti è indicato un secondo ciclo. Solo nei casi responsivi, al termine del 2° ciclo e dopo un mese di intervallo, proseguire con la terapia di mantenimento.

*BM*







FONDAZIONE IRCCS  
ISTITUTO NAZIONALE  
DEI TUMORI

❖ Vaccini

❖ *Corynebacterium Parvum*

❖ Poly A – Poly U

❖ BCG

❖ Interferone  $\alpha$   $\beta$   $\gamma$

❖ Interleuchina 2

❖ Interleuchina 12





# I 7 SAMURAI

❖ G. Bonadonna

❖ S. Monfardini

❖ F. Fossati

❖ M. Delena

❖ G. Beretta

❖ G. Tancini

❖ E. Bajetta

