

Titolo	ALIENOR: Studio di fase II, randomizzato, in aperto, con paclitaxel settimanale più bevacizumab seguito da mantenimento con solo bevacizumab in monoterapia versus il solo paclitaxel in pazienti con recidiva di tumore stromale ovarico dei cordoni sessuali.
Obiettivo primario	Valutare il beneficio clinico del trattamento combinato di bevacizumab e paclitaxel settimanale, misurata come percentuale di non-progressione dopo sei mesi dal trattamento.
Obiettivo secondario	<ul style="list-style-type: none"> • Valutare sopravvivenza libera da progressione (PFS); • Valutare la sopravvivenza globale (OS); • Valutare le risposte radiologiche definite come RP o RC (RR); • Valutare la durata della risposta al trattamento per descrivere il profilo di sicurezza dell'associazione fra paclitaxel e bevacizumab e del mantenimento in monoterapia di bevacizumab. • Nel braccio A: valutare la sopravvivenza libera da progressione dopo l'introduzione di Bevacizumab alla progressione di malattia, durante il periodo di sorveglianza.
Criteri di inclusione	<ul style="list-style-type: none"> • Età \geq 18 anni; • Diagnosi confermata istologicamente di tumore stromale ovarico dei cordoni sessuali, inclusi i seguenti: tumori a cellule della granulosa (adulti e giovanili), tumore cellulare della teca granulosa dell'ovaio, tumori a cellule di Sertoli-Leydig, tumori a cellule steroidee, ginandroblastoma, tumori stromali ovarici dei cordoni sessuali non classificati e tumori misti; • Recidiva documentata di tumori stromali dei cordoni sessuali definita come progressione di malattia (radiologica, clinica o biologica); • Almeno una lesione misurabile definita come da RECIST 1.1. Lesioni precedentemente irradiate dovranno essere identificata come "non-target", a meno che la progressione sia documentata o sia fatta una biopsia che conferma una persistenza > di 90 giorni dopo il completamento della radioterapia; • Pazienti che hanno ricevuto almeno una precedente linea di trattamento a base di platino; • Adeguata funzionalità midollare, epatica e renale. • Adeguata coagulazione. • Adeguata funzione neurologica: è ammessa solo neuropatia residua (sensoriale e motoria) di grado \leq 2 (CTCAE v4.3); • ECOG - Performance Status 0, 1 o 2; • Aspettativa di vita \geq a 4 mesi; • Buona funzionalità cardiaca definita come nessuna storia di insufficienza cardiaca; • Firma ed accettazione del Consenso Informato, compliance con tutte le procedure dello studio; • Le pazienti potenzialmente fertili devono effettuare un TEST di gravidanza su siero negativo nei 7 giorni precedenti l'inizio del trattamento e devono essere disposte ad utilizzare un adeguato metodo contraccettivo durante tutta la durata dello studio e nei 6 mesi successivi alla fine del trattamento.

Criteria di esclusione

- Precedente trattamento con Bevacizumab;
- Neuropatia periferica attiva ≥ 3 (NCI-CTCAE v.4.3);
- Nessuna altra malignità di rilevanza prognostica, fatta eccezione per carcinoma in situ della cervice o carcinoma basocellulare (pazienti con precedente malignità possono essere arruolate dopo conferma di non evidenza di malattia negli ultimi 3 anni o di 5 per tumore della mammella);
- Nessuna risoluzione delle tossicità relative a qualsiasi precedente terapia anti-cancro \leq grado 1, fatta eccezione per l' alopecia, secondo NCI-CTCAE v.4.3;
- Storia o evidenza di disturbi trombotici o emorragici, inclusi ictus, TIA o emorragia sub-aracnoidea entro 6 mesi prima dell'inizio del trattamento;
- Ipertensione arteriosa non controllata ($\geq 150/100$ mmHg) nonostante la terapia antipertensiva o malattia cardiovascolare clinicamente significativa tra cui uno dei seguenti:
- Storia di occlusione intestinale, inclusa la sindrome sub-occlusiva e storia di fistola addominale, perforazione gastrointestinale o ascesso intra-addominale nel corso dell'anno precedente l'inclusione dello studio;
- Precedenti trattamenti:
 - a. Chirurgia maggiore, biopsia o ferita traumatica significativa entro 28 giorni prima dell'inclusione in studio;
 - b. Concomitante o recente trattamento con un altro farmaco sperimentale entro 30 giorni dalla prima dose del trattamento o entro 6 settimane in caso di trattamento con nitrosourea o mitomicina C. In caso di ormonoterapia, le pazienti saranno eleggibili se l'ormonoterapia verrà interrotta una settimana prima dell'inizio del trattamento;
 - c. Concomitante o recente (entro 10 giorni dalla randomizzazione) uso di aspirina > 325 mg/ die o l'uso di qualsiasi altro anti-aggregante piastrinico;
 - d. Trattamento cronico (i.e. > 15 giorni) con farmaci anti-infiammatori non steroidei, a meno che non si osservi un periodo di washout di 15 giorni prima dell'inclusione nello studio;
 - e. Assunzione di fattori di crescita dei granulociti entro 3 settimane prima dell'inclusione nello studio;
- Trattamenti durante lo studio:
 - a. Non è permessa chirurgia citoreducente prima della progressione di malattia;
 - b. Concomitante radioterapia durante il trattamento;
- Presenza di ematuria e proteinuria $\geq 2+$ (urine con stick reattivo). I pazienti con proteinuria $\geq 2+$ allo screening, devono effettuare una raccolta delle urine nelle 24 ore e sarà incluso solo se il valore di proteinuria nelle 24 ore è ≤ 1 g;
- Metastasi cerebrali evolutive non trattate;
- Infezioni batteriche o infezioni fungine (grado ≥ 2 , secondo CTCAE V4.3);
- Storia nota di positività HIV1, HIV2, epatite B cronica o epatite C;

	<ul style="list-style-type: none"> • Ipersensibilità alle linee cellulari CHO (Chinese hamster ovary) o altri ricombinanti umani o anticorpi umanizzati; • Eventuali controindicazione al trattamento con paclitaxel: ad esempio reazioni di ipersensibilità grave al paclitaxel, all' olio di ricino poliossidrilato (olio di ricino poliossile) o ad uno qualsiasi degli eccipienti (Etanolo Acido citrico)
N. pz da arruolare	Arruolamento chiuso in data 16.12.2017 60/60 pazienti arruolate 30 Arm A 30 Arm B

Per informazioni

Domenica Lorusso

domenica.lorusso@istitutotumori.mi.it

Iolanda Pulice

iolanda.pulice@istitutotumori.mi.it