

SILMET trial. Studio di fase 2, randomizzato, in doppio cieco, contro placebo, per valutare efficacia e tollerabilità di silibinina nel prevenire la recidiva intracranica locale e a distanza dopo resezione completa di singola metastasi cerebrale da non-smal-cell lung cancer o tumore della mammella (**NCT05689619**)

Bracci di trattamento

Randomizzazione 1:1

- Silibinina 1 g/die somministrata per via orale giornalmente
- Placebo 1 g/die somministrato per via orale giornalmente

Endpoint primario

- dimostrare la superiorità della silibinina nel prolungare il tempo mediano alla recidiva locale cerebrale rispetto al placebo

Endpoints secondari

- Tempo mediano alla recidiva a distanza cerebrale
- Progression-free survival intracranica
- Progression-free survival complessiva (intracranica e sistemica)
- Overall survival
- Qualità della vita
- Tollerabilità

Criteri di inclusione

- Metastasi cerebrale confermata istologicamente da NSCLC o BC (valutazione locale)
- Metastasi cerebrale singola (diametro massimo di 3 cm) alla risonanza magnetica prima dell'intervento chirurgico
- Resezione chirurgica completa (verificata con risonanza magnetica entro 14 giorni prima della randomizzazione)
- espressione di pSTAT3 negli astrociti reattivi del tessuto peritumorale (valutazione locale)
- il paziente si è ripreso dagli effetti dell'intervento chirurgico, dalle infezioni post-operatorie e da altre complicazioni prima dell'arruolamento, compresa la rimozione di suture/stampelle dalla chirurgia cerebrale e una sufficiente guarigione della ferita prima della randomizzazione.
- ≥ 18 - 70 anni di età
- Karnofsky performance status ≥ 70 alla valutazione ≤ 14 giorni prima della randomizzazione
- Il paziente ha un'adeguata funzionalità midollare, renale ed epatica ≤ 21 giorni prima della randomizzazione come segue:
 - a) conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$
 - b) piastrine $\geq 100000/\text{mm}^3$
 - c) emoglobina $\geq 9,0$ g/dl (nota: è accettabile il ricorso a trasfusioni o altri interventi per raggiungere un'emoglobina $\geq 9,0$ g/dl)
 - d) funzione renale: clearance della creatinina calcolata ≥ 30 ml/min secondo la formula di Cockcroft-Gault
 - e) funzione epatica: bilirubina totale $\leq 1,5$ volte il limite superiore della norma (ULN), aspartato aminotransferasi (AST) e alanina transferasi (ALT) ≤ 3 volte l'ULN. I soggetti con sindrome di Gilbert documentata nell'anamnesi possono essere arruolati se la bilirubina totale è < 3 volte l'ULN.
 - f) Elettrocardiogramma (ECG) senza evidenza di ischemia cardiaca acuta ≤ 21 giorni prima della randomizzazione
 - g) I soggetti di sesso femminile in età fertile (cioè quelli che non sono in postmenopausa da almeno 1 anno o che sono stati sterilizzati chirurgicamente mediante salpingectomia bilaterale,

ooforectomia bilaterale o isterectomia) devono praticare almeno un metodo anticoncezionale accettato, elencato di seguito, durante l'ingresso nello studio, per tutta la durata dello studio e per almeno 6 mesi dopo la fine del trattamento con silibinina. I soggetti di sesso maschile devono praticare almeno uno dei metodi anticoncezionali accettati elencati di seguito durante la partecipazione allo studio, per l'intera durata dello studio e per almeno 6 mesi dopo la fine del trattamento con silibinina. Se si usa il preservativo, praticare almeno un altro metodo anticoncezionale elencato di seguito durante lo studio e per almeno 6 mesi dopo il trattamento con silibinina:

- Contraccezione ormonale combinata (contenente estrogeni e progesterone) (orale, intravaginale, transdermica) associata all'inibizione dell'ovulazione
- Contraccezione ormonale a base di solo progesterone (orale, intravaginale, transdermica) associata all'inibizione dell'ovulazione
- Occlusione/legatura bilaterale delle tube
- Astinenza vera e propria: astensione dai rapporti eterosessuali quando ciò è in linea con lo stile di vita preferito e abituale del soggetto
- Soggetto maschile vasectomizzato o partner vasectomizzato di un soggetto femminile
- Dispositivo intrauterino, IUD (donne)
- Metodo a doppia barriera (preservativo, spugna contraccettiva, diaframma o anello vaginale con gelatina o crema spermicida), a meno che non sia considerato accettabile come contraccezione altamente efficace dalle normative locali.
 - Le donne in età fertile devono avere un test di gravidanza (urina o siero) negativo nei 7 giorni precedenti la randomizzazione.
 - Devono firmare volontariamente e datare il modulo di consenso informato per l'analisi dei biomarcatori del tessuto tumorale e per la partecipazione allo studio, approvato da un Comitato Etico Indipendente (IEC)/Institutional Review Board (IRB), prima dell'inizio di qualsiasi procedura di screening o specifica dello studio.

Criteri di esclusione

- Assenza di espressione di STAT3 sugli astrociti reattivi delle metastasi cerebrali
- Resezione chirurgica incompleta e/o diametri > 3 centimetri delle metastasi cerebrali prima dell'intervento chirurgico
- Metastasi cerebrale precedentemente trattate con qualsiasi tipo di radioterapia
- Malattia sistemica progressiva che richiede una modifica della terapia antineoplastica sistemica
- Trattamento precedente, concomitante o pianificato con agenti sperimentali
- Paziente con anamnesi di reazione immunologica
- Paziente con anamnesi di ipersensibilità alla silibinina o all'eccipiente
- Paziente non idoneo a ricevere steroidi
- Paziente donna in allattamento o in gravidanza
- Co-morbilità grave e attiva, definita come segue:
- Grave compromissione epatica (Child-Pugh C o superiore [punteggio di 10 o superiore]); i soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (punteggio Child-Pugh di 5-9) possono essere idonei al trattamento
- Angina instabile e/o insufficienza cardiaca congestizia negli ultimi 6 mesi
- Infarto miocardico transmurale negli ultimi 6 mesi
- *Evidenza di un recente infarto miocardico o ischemia attraverso il riscontro di rialzi di S-T ≥ 2 mm mediante l'analisi di un elettrocardiogramma eseguito entro 21 giorni prima dell'arruolamento*
- Insufficienza cardiaca congestizia di grado 2 o superiore della New York Heart Association che abbia richiesto un ricovero ospedaliero nei 12 mesi precedenti l'arruolamento
- Anamnesi di ictus, incidente vascolare cerebrale o attacco ischemico transitorio entro 6 mesi
- Aritmia cardiaca grave e non adeguatamente controllata

- Infezione batterica o fungina acuta che richiede antibiotici per via endovenosa al momento dell'arruolamento
- Esacerbazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva o altra malattia respiratoria che richieda un ricovero ospedaliero o precluda la terapia dello studio al momento dell'arruolamento.
- Paziente con malattia clinicamente definita come sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS). Ciò è necessario per garantire che i soggetti siano in grado di ricevere la silibinina più la terapia standard in base alla malattia sistemica.
- Patologie attive del tessuto connettivo, come lupus o sclerodermia, che a giudizio dello Sperimentatore possono esporre il soggetto a un rischio elevato di tossicità
- Altre malattie mediche importanti o disturbi psichiatrici che, a giudizio dello Sperimentatore, impediscano la somministrazione o il completamento della terapia del protocollo.
- Paziente trattato con altri protocolli clinici terapeutici nei 30 giorni precedenti l'ingresso nello studio o durante la partecipazione allo studio, ad eccezione della terapia intraoperatoria per guidare la resezione o dell'imaging sperimentale senza intento terapeutico
- Incapacità di sottoporsi a risonanza magnetica con contrasto