

SINOSI

TITOLO DELLO STUDIO	Approccio PSMA guidato in pazienti affetti da recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale, uno studio osservazionale prospettico-PSICHE
SPONSOR	
EUDRACT	
ELENCO CENTRI COINVOLTI	
BACKGROUND e RAZIONALE	<p>Fino ad oggi, la radioterapia di salvataggio sulla loggia prostatica ha rappresentato uno dei trattamenti maggiormente proposti nel setting di una recidiva biochimica precoce (definita come un PSA in rialzo dopo prostatectomia ≥ 0.2 ng/ml) dopo prostatectomia radicale [Thompson 2013///Pisansky 2019///Tendulkar 2016]. Tuttavia, recenti evidenze di letteratura hanno spinto la società europea di urologia a permettere l'utilizzo della 68Ga-PSMA-11 PET/CT per ri-stadiare i pazienti affetti da recidiva biochimica dopo terapia radicale [Cornford 2017], basandosi sulla maggiore accuratezza diagnostica di questo esame se paragonato ad altre tecniche di imaging metabolico (e.g PET/CT con colina o fluciclovina) [Afshar-Oromieh 2017///Calais 2019]. Questo ha portato significativi cambiamenti nel trattamento attuale dei pazienti in questo setting, portando allo sviluppo di approcci basati sull'imaging [Ost 2015], mirati a posticipare il trattamento di deprivazione androgenica [Ost 2018]. Approcci di questo tipo hanno già dimostrato di influenzare il trattamento dopo la ristadiatione, ma l'evidenza scientifica circa l'efficacia di un trattamento basato sulla PET/TC PSMA per controllare la malattia nel setting di recidiva biochimica è attualmente scarsa [Deandreis 2020]. La valutazione prospettica di un approccio standardizzato per questi pazienti potrebbe fornire dati interessanti circa l'impatto della 68Ga-PSMA-11 PET/CT sugli outcomes clinici successivi. Con questo scopo, abbiamo disegnato un trial prospettico osservazionale per valutare l'efficacia e la fattibilità di un approccio pre-definito sulla base dei risultati del re-staging con la PET/TC 68Ga-PSMA-11. Con lo scopo di trovare un sottogruppo di pazienti in cui la PET/TC PSMA abbia una accuratezza differente, e valutare l'associazione tra i risultati della PET/TC PSMA ed alcuni biomarcatori predittivi, è stata aggiunto un endpoint secondario per valutare l'espressione di uno specifico panel di micro-RNA correlato con l'espressione del gene codificante per il PSMA [Erdmann 2014].</p>

OBIETTIVI DELLO STUDIO	<p>Obiettivo primario:</p> <p>L'obiettivo primario dello studio sarà valutare il rateo di sopravvivenza libera da progressione a 2 anni. La sopravvivenza libera da progressione è definita come tempo dalla fine del trattamento di salvataggio effettuato alla prima recidiva fino alla progressione biochimica o radiologica (o entrambe), alla morte per qualsiasi causa o la data dell'ultimo follow up. La progressione biochimica è definita come la data in cui venga riscontrato un rialzo del PSA > 0.2 ng/ml (in pazienti con nadir ≤0.2 ng/ml) o 2 rialzi consecutivi > 25% rispetto al nadir (in pazienti con nadir >0.2 ng/ml). La progressione radiologica è definita come la comparsa di qualunque nuova lesione evidenziabile con PET/TC PSMA o altre indagini molecolari e/o radiologiche, che saranno effettuate in caso di progressione biochimica o radiologica.</p> <p>Obiettivi secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sopravvivenza assoluta (definita come il tempo tra la fine dell'approccio personalizzato stabilito sulla base dei risultati della PET/CT con 68 GA-PSMA e la morte). -Sopravvivenza causa specifica (definita come il tempo tra la fine dell'approccio personalizzato stabilito sulla base dei risultati della PET/TC con 68 Ga-PSMA e la morte per carcinoma prostatico). -Sopravvivenza libera da progressione radiologica, definita come la comparsa di qualsiasi nuova lesione evidenziabile con PET/TC PSMA e/o qualsiasi altro esame molecolare/radiologico, che sarà ripetuto in caso di progressione biochimica e/o clinica. -Rateo di pazienti con decremento significativo della qualità della vita misurato con EORTC QLQ-C30 ed EORTC QLQ-PR25 a 2 anni (definito come decremento di 10 punti in termini di scale della salute globale e funzionale o incremento di 10 punti in termini di scale sintomatiche in rapporto al basale, senza un successivo miglioramento superiore ai 10 punti). -Rateo di eventi avversi misurati secondo CTCAE versione 4.0. -Proporzione di cambiamenti nel trattamento indotti dai risultati della PSMA PET/TC, in paragone all'approccio standard (radioterapia sulla loggia prostatica o osservazione e ulteriore restaging alla progressione biochimica in pazienti già sottoposti a trattamento di salvataggio al momento dell'arruolamento). -Valutare l'associazione tra l'accuratezza diagnostica della PET/TC PSMA e la valutazione basale di un panel specifico di miRNA (miR-186, miR-26a, miR-374a, miR-410, miR-660)
DISEGNO DELLO STUDIO	Studio osservazionale di tipo prospettico
POPOLAZIONE IN STUDIO	<p>Criteri di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Precedente prostatectomia radicale con risultato istologico di adenocarcinoma prostatico +/- radioterapia postoperatoria sulla loggia prostatica (setting adiuvante o di salvataggio) -Recidiva biochimica (PSA ≥ 0.2 ng/ml) -PSA ≤ 1ng/ml <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Somministrazione di terapia ormonale entro i 6 mesi dall'arruolamento nello studio -PSA > 1 ng/ml -Persistenza del rialzo del PSA dopo prostatectomia radicale misurata entro le 16 settimane dalla chirurgia (≥ 0.2 ng/ml)

TEMPISTICHE DELLO STUDIO	La durata totale dello studio è di 84 mesi, che consistono in un periodo di arruolamento di 36 mesi ed una successiva fase di 48 mesi in cui i pazienti proseguiranno ad essere sottoposti a controlli periodici ogni 3 mesi
DIMENSIONAMENTO DEL CAMPIONE E METODI STATISTICI DI ANALISI DEI DATI	Considerando la natura osservazionale del protocollo, un criterio stretto per il target di arruolamento non sarebbe necessario. Comunque, considerando un rateo di sopravvivenza libera da progressione a 2 anni dopo radioterapia di salvataggio dell'80% [Carrie 2019], una dimensione del campione di 172 pazienti sarebbe necessaria per stimare con un margine di precisione del 6% ed un intervallo di confidenza del 95%. Considerando un rateo di drop out del 5%, il target di arruolamento del presente studio è di 180 pazienti. In caso il target non fosse raggiunto, dimensioni minori del campione porterebbero ad intervalli di confidenza del 95% tra il 73 e l'86% (N=150) o tra il 72 e l'87% (N=120) e tra il 70 e l'88% (N=90), mantenendo un margine di precisione del 10% (sempre assumendo una PFS a 2 anni uguale all'80%). Inoltre, considerando che la PET/CT PSMA ha dimostrato di cambiare l'approccio terapeutico nel 34% dei casi [DeAndreis 2020], 90 pazienti sarebbero sufficienti per determinare con un margine di precisione dell'11% il rateo di pazienti nei quali il re-staging ha permesso di personalizzare il trattamento se paragonati all'approccio standard (radioterapia di salvataggio sulla loggia prostatica o osservazione e restaging alla progressione biochimica in pazienti già trattati con radioterapia sulla loggia prostatica). Considerando la natura esplorativa degli obiettivi traslazionali dello studio, un target di arruolamento per questo obiettivo non è necessario.

REFERENCES:

- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RC, Van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Cornford P. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):618-629.
- Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C, Klein E, Michalski J, Roach M, Sartor O, Wolf JS Jr, Faraday MM. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol.* 2013 Aug;190(2):441-9.
- Pisansky TM, Thompson IM, Valicenti RK, D'Amico AV, Selvarajah S. Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Prostatectomy: ASTRO/AUA Guideline Amendment 2018-2019. *J Urol.* 2019 May.
- Tendulkar RD, Agrawal S, Gao T, Efstathiou JA, Pisansky TM, Michalski JM, Koontz BF, Hamstra DA, Feng FY, Liauw SL, Abramowitz MC, Pollack A, Anscher MS, Moghanaki D, Den RB, Stephans KL, Zietman AL, Lee WR, Kattan MW, Stephenson AJ. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2016 Oct 20;34(30):3648-3654.
- Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2017;71(4):630-42.
- Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, et al. Diagnostic performance of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients [published correction appears in *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Sep;44(10):1781]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(8):1258-68.
- Calais J, Ceci F, Eiber M, Hope TA, Hofman MS, Rischpler C, et al. (18)F-fluciclovine PET-CT and (68)Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol.* 2019.
- Ost P, Bossi A, Decaestecker K, De Meerleer G, Giannarini G, Karnes RJ, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2015;67(5):852-63.
- Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, Lambert B, Delrue L, Bultijnck R, Claeys T, Goetghebeur E, Villeirs G, De Man K, Ameye F, Billiet I, Joniau S, Vanhaverbeke F, De Meerleer G. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic

- Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 10;36(5):446-453.
10. Deandreis D, Guarneri A, Ceci F, Lillaz B, Bartoncini S, Oderda M, Nicolotti DG, Pilati E, Passera R, Zitella A, Bellò M, Parise R, Carlevato R, Ricardi U, Gontero P. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent hormone-sensitive prostate cancer (HSPC): a prospective single-centre study in patients eligible for salvage therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Apr 20.
11. Erdmann K, Kaulke K, Thomae C, et al. Elevated expression of prostate cancer-associated genes is linked to down-regulation of microRNAs. *BMC Cancer*. 2014;14:82.
12. D'Angelillo RM, Francolini G, Ingrosso G, Ravo V, Triggiani L, Magli A, Mazzeo E, Arcangeli S, Alongi F, Jereczek-Fossa BA, Pergolizzi S, Pappagallo GL, Magrini SM. Consensus statements on ablative radiotherapy for oligometastatic prostate cancer: A position paper of Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Jun;138:24-28.
13. Carrie C, Magné N, Burban-Provost P, Sargos P, Latorzeff I, Lagrange JL, Supiot S, Belkacemi Y, Peiffert D, Allouache N, Dubray BM, Servagi-Vernat S, Suchaud JP, Crehange G, Guerif S, Brihoum M, Barbier N, Graff-Cailleaud P, Ruffion A, Dussart S, Ferlay C, Chabaud S. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2019 Dec;20(12):1740-1749.