

## **SINOSI**

Titolo Studio clinico di fase II su uno schema di trattamento boost con ioni carbonio seguito da IG-IMRT per il tumore prostatico ad alto rischio

### Fase II

#### Indicazione

Pazienti con diagnosi di neoplasia prostatica in classe di rischio alta, per cui è stato indicato un trattamento radioterapico con intento radicale sulla loggia prostatica e (profilattico) su linfonodi pelvici (associato ad ormonoterapia nel trimestre precedente la radioterapia, durante il trattamento radiante e fino a due anni dal termine della radioterapia).

Agente sperimentale Trattamento (sperimentale): Schema di RT con una fase boost su tutta la prostata con ioni carbonio fino a 16.6 GyE in 4 frazioni (4.15 GyE/fr), seguito da una fase con fotoni IG-IMRT pelvi-prostata-terzo prossimale delle vescicole seminali pari a 45-50,4 Gy.

#### Disegno dello studio

Studio di fase II, prospettico, braccio singolo, multicentrico

Lista dei centri Multicentrico Coordinato da IEO: oltre IEO altri 2 centri partecipanti Italiani (Istituto Nazionale Tumori INT, e Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica CNAO).

#### Obiettivi dello studio

L'obiettivo principale di questo studio è la valutazione della fattibilità in termini di incidenza di effetti collaterali acuti (entro un mese dal termine della radioterapia) di un nuovo schema di RT con boost di ioni carbonio seguito da IG-IMRT pelvica con fotoni per i pazienti con tumore della prostata a rischio alto.

Saranno poi valutati i seguenti obiettivi secondari:

- Tollerabilità acuta a 3 mesi dal termine del trattamento
- Tollerabilità a lungo termine del trattamento in termini di effetti collaterali tardivi (dopo 1, 2, 5 e 10 anni).
- Qualità di vita legata al trattamento
- Efficacia del nuovo schema di radioterapia in termini di tempo libero dalla ricaduta biochimica (rialzo del PSA), pattern di ricaduta, tempo libero dalla recidiva locale o a distanza e sopravvivenza causa specifica e globale

#### Criteri di inclusione ed esclusione

##### Criteri di inclusione:

- ✓ Diagnosi cito-istologica di adenocarcinoma della prostata Categoria di alto rischio per il carcinoma prostatico come definito dalle linee guida NCCN 2014 (T3a e/o PSA>20 ng/ml e/o Gleason score 8-10).
- ✓ N0 e M0 clinico
- ✓ PS (ECOG) ≤2
- ✓ Pazienti di età superiore a 18 anni
- ✓ Nessuna precedente radioterapia pelvica
- ✓ Condizioni favorevoli alla corretta esecuzione del programma proposto (accessibilità geografica, capacità di compilare i questionari per la valutazione della Qualità di Vita e Patient Reported Outcome PRO)
- ✓ No patologie infiammatorie intestinali in fase attiva (Crohn, rettocolite ulcerosa, ecc.)
- ✓ Buon flusso urinario (massima velocità di flusso Qmax> 10 ml/s, e/o IPSS < 15)
- ✓ Consenso informato scritto

Criteri di esclusione:

- ✓ Malattia localmente avanzata (T3b, T4)
- ✓ Precedente prostatectomia
- ✓ Gravi malattie sistemiche o patologie d'organo:
  - diabete mellito scompensato
  - terapia anticoagulante (coumadin ecc.)
  - parametri ematochimici:
    - emoglobina < 10 g/dL
    - neutrofili < 1500/mmc
    - piastrine < 100.000/mmc
    - creatinina > 1,5 x ULN (upper limit of normal, valore superiore della norma)
    - transaminasi > 1,5 x ULN (upper limit of normal, valore superiore della norma)
- ✓ Precedente tumore invasivo, ad eccezione del tumore cutaneo (escluso il melanoma) a meno di paziente libero da malattia da almeno 3 anni (per esempio carcinoma in situ della cavità orale o della vescica)
- ✓ Protesi dell'anca.
- ✓ Disordini psichici o di altro tipo che possono impedire un consenso informato

Endpoints primari e secondari

Endpoint primari

Il presente studio ha come endpoint primario la valutazione degli effetti collaterali acuti secondo la scala validata Radiotherapy Oncology Group/European Organization for Research and treatment of cancer (RTOG/EORTC). Si valuterà, cioè, la proporzione di pazienti che riportano almeno un episodio di tossicità acuta di grado 3 o 4 come valore massimo di tossicità durante il trattamento radiante o comunque entro un mese dalla fine dello stesso.

Endpoint secondari

Valutazione di:

- effetti collaterali acuti secondo PRO e la scala RTOG/EORTC a 3 mesi
- effetti collaterali tardivi secondo PRO e la scala RTOG/EORTC
- qualità di vita legata al trattamento
- efficacia del trattamento valutata in termini di:
  - tempo libero dalla ricaduta biochimica (rialzo del PSA)
  - pattern di ricaduta
  - tempo libero dalla recidiva locale o a distanza
  - sopravvivenza globale e causa specifica

Procedure dello studio

Ogni qualvolta sarà candidato all'ingresso nel presente protocollo un paziente con un tumore prostatico di categoria di rischio alta sarà valutato l'arruolamento sulla base dei criteri di inclusione e di esclusione del protocollo.

Una volta deciso l'arruolamento si succederanno le seguenti fasi:

- Raccolta dei dati di baseline: dati anagrafici ed anamnestici, abitudini di vita, classificazione del tumore, esame obiettivo, eventuali terapie farmacologiche, stato di qualità di vita.
- Prescrizione esami aggiuntivi per arruolamento
- Impianto marker per tracking tumore durante posizionamento (opzionale)
- Simulazione CT in CNAO con MRI alto campo
- Pianificazione fase boost in CNAO e invio dati con DVH a IEO (o INT) per impostare fase successiva di pianificazione trattamento IGIMRT
- Simulazione CT in IEO (o INT in caso INT abbia arruolato il paziente)
- Pianificazione fase IG-IMRT in IEO (o INT) previa creazione di piano somma per dose al tumore e agli OAR
- Visita di fine trattamento: raccolta dei dati sugli effetti collaterali acuti

- Visite di follow-up: raccolta dei dati sugli effetti collaterali acuti (entro 3 mesi dal termine della radioterapia), tardivi (a 12 e 24 mesi) e di qualità di vita.

#### Dimensione del campione

Si prevede l'arruolamento di 65 pazienti nell'ambito del presente studio di fase II di non inferiorità ad un singolo braccio, usando dati di letteratura/ storici come riferimento. Sappiamo che ad oggi pazienti con tumore alla prostata ad alto rischio sono trattati con IG-IMRT. Il rate di pazienti liberi da tossicità acuta G3-G4 GU e GI fino ad un mese dal termine del trattamento è di circa il 90% (acute toxicity rate =10%). Possiamo ipotizzare che il trattamento con "Mixed beam carbon ions boost" seguito da pelvic IGIMRT determini un rate di pazienti liberi da tossicità acuta non inferiore in modo significativo al trattamento standard. Con una potenza dell'80%, con una probabilità di errore di primo tipo (livello alfa) del 5%, sapendo che il rate di tossicità acuta con il trattamento standard è del 10% circa, e con un margine di non-inferiorità pari al 21%, 65 pazienti sono sufficienti per saggiare la seguente ipotesi di non-inferiorità:  $H_0: P \geq 21\%$  versus  $H_1: P < 21\%$ . Il numero massimo di eventi (tossicità acuta) atteso, al fine di rifiutare l'ipotesi nulla ( $H_0$ ) di "inferiorità", è pari ad 8, che corrisponde ad un rate di eventi del 12.3%. Con 8 o meno di 8 eventi (su 65) verifichiamo la non - inferiorità del trattamento sperimentale rispetto a quello standard. Il risultato sarà riportato come stima puntuale e con intervallo di confidenza ad una coda.

#### Piano di analisi statistica

L'analisi statistica sarà effettuata attraverso statistiche descrittive, ovvero mediane con range interquartili per variabili continue e proporzioni per variabili categoriche.

#### *Le analisi di tossicità*

Il dato sulla tossicità acuta verrà riportato come semplice somma di eventi.

La proporzione di pazienti con tossicità acuta sarà riportata come rapporto tra numero di eventi e totale di pazienti, e sarà accompagnata da stima intervallare di confidenza al 95%. Per la tossicità tardiva verrà riportata l'analisi dell'incidenza cumulativa di eventi.

#### *Le analisi di efficacia*

Controllo biochimico: sarà valutato attraverso la classificazione Phoenix.

Ciascun valore di  $PSA > \text{nadir} + 2$  identificherà un insuccesso del controllo biochimico della malattia. Il tempo libero dalla ricaduta biochimica, la sopravvivenza libera da recidiva locale e loco regionale, la sopravvivenza libera da malattia, la sopravvivenza causa-specifica e la sopravvivenza globale saranno valutate a partire dalla fine del trattamento fino alla fine del follow-up o fino alla insorgenza dei rispettivi eventi. Le stime saranno prodotte attraverso il metodo di Kaplan-Meier.