

SINOSI STUDIO

ID: MITO-RT3/RAD (20/04/2020)

Titolo	EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DELLA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA (SBRT) IN PAZIENTI CON RECIDIVA/METASTASI/PERSISTENZA DI MALATTIA OLIGOMETASTATICA DA CARCINOMA OVARICO (MPR-OC): STUDIO PROSPETTICO, MULTICENTRICO DI FASE II (MITO-RT3/RAD)
Background	La radioterapia stereotassica (SBRT) rappresenta la punta di diamante nell'ambito delle tecniche radioterapiche ad alta conformazione di dose (1,2); tale approccio è in grado di somministrare alte dosi di radiazione su piccole lesioni in poche frazioni (di solito 1-5 frazioni), risparmiando la tossicità sui tessuti normali a rischio (OAR). La SBRT produce un controllo locale (LC) decisamente elevato, a fronte di una tossicità modesta sia a breve che a lungo termine, e può essere utilizzata anche in pazienti già trattate con radioterapia (3-8). La SBRT è risultata attiva in caso di malattia chemioresistente, ed è potenzialmente in grado di stimolare la risposta immunitaria grazie alla liberazione di neoantigeni tumorali rilasciati dopo il trattamento, permettendo possibilità di sinergismo con approcci immunoterapici (9). Sulla base di questo background, la SBRT è stata ampiamente adottata nel setting della malattia oligometastatica (i.e. ≤ 5 lesioni tumorali) in molte neoplasie solide (3-8).
Razionale	Tra le neoplasie ginecologiche, notevole attenzione è stata posta sul setting della malattia oligometastatica (metastatica, persistente, recidiva) nelle pazienti affette da OC (10-13); un recente studio italiano (MITO-RT1) ha confermato retrospettivamente l'efficacia e la sicurezza della SBRT e ha identificato parametri clinici predittivi per la risposta clinica delle lesioni irradiate con SBRT (14). Nel contesto della personalizzazione della terapia, l'aggiunta di altri parametri (radiomici, e molecolari) potrebbero fornire ulteriori dettagli in grado di implementare la predizione della risposta al trattamento (15-19). In particolare, la disponibilità del test relativo allo stato mutazionale dei geni BRCA 1-2 sarà fondamentale per valutarne il ruolo predittivo in termini di risposta al trattamento (20).
Tipologia Studio	Studio interventistico senza farmaco
Disegno studio	Lo studio MITO-RT3/RAD è uno studio multicentrico, prospettico di Fase II volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità della SBRT in pazienti con MPR-OC.
Endpoints Primari	Percentuale di risposta clinica completa alla SBRT per lesione (21, 22).
Endpoints Secondari	Il tasso di controllo locale a 2 anni (i.e. progressione di malattia nel campo irradiato con SBRT) per lesione, sopravvivenza libera da malattia (DFS) per paziente, sopravvivenza globale (OS) per paziente, intervallo libero da chemioterapia (CFI), il tasso di tossicità e la sopravvivenza libera da tossicità tardiva a 2 anni. Gli end-point terziari includono la valutazione delle caratteristiche radiomiche e dello stato mutazionale di BRCA in relazione ai parametri clinici e istologici, e al ruolo predittivo sulla risposta clinica completa.
Criteri inclusione	Età ≥ 18 yrs, ECOG performance status 0-3, aspettativa di vita >6 mesi, diagnosi di carcinoma ovarico, ≤ 5 lesioni sincrone, disponibilità del test relativo allo stato mutazionale dei geni BRCA1/2 (germline o somatico), chirurgia di salvataggio o non disponibilità di altre terapie locali, controindicazioni relative ad ulteriore chemioterapia sistemica dovuta a comorbidità severa o precedente tossicità, non disponibilità di chemioterapia potenzialmente attiva, rifiuto della paziente.

Criteri esclusione	Istotipo mucinoso, tumori ovarici borderline, tumori maligni non epiteliali, co-morbidità che precludono l'uso sicuro della SBRT, precedente tossicità, qualunque motivo psicologico, sociale, o geografico che possa limitare la compliance allo studio, gravidanza.
Piano Statistico (dimensionamento del campione ed analisi dei dati)	<p>Per quanto riguarda la malattia oligometastatica a livello linfonodale, le dimensioni del campione verranno calcolate in base ai dati pubblicati considerando un tasso di risposta clinica completa (CR) del 70% (14): considerando clinicamente rilevante l'incremento del 15% nella percentuale di CR, e utilizzando l'errore α di 0.05 (2 code), e un errore β di 0.1. Quindi, nella prima tappa verranno trattate 25 lesioni: laddove si possa rilevare un numero di ≥ 18 lesioni in CR, lo studio continuerà ad arruolare pazienti fino a trattare circa 80 lesioni.</p> <p>Il regime di trattamento sarà considerato attivo se verrà confermata la presenza di CR clinica completa in ≥ 61 lesioni. Considerando una percentuale di "dropout" intorno al 10%, consideriamo di arruolare pazienti fino a circa 90 lesioni.</p> <p>Per quanto riguarda la malattia oligometastatica a livello parenchimale, le dimensioni del campione verranno calcolate in base ai dati pubblicati considerando un tasso di risposta clinica completa (CR) del 40% (14): considerando clinicamente rilevante l'incremento del 15% nella percentuale di CR, e utilizzando l'errore α di 0.05 (2 code), e un errore β di 0.1. Quindi, nella prima tappa verranno trattate 45 lesioni: laddove si possa rilevare un numero di ≥ 19 lesioni in CR, lo studio pazienti fino a trattare circa 104 lesioni.</p> <p>Il regime di trattamento sarà considerato attivo se verrà confermata la presenza di CR clinica completa in ≥ 49 lesioni. Considerando una percentuale di "dropout" intorno al 10%, consideriamo di arruolare pazienti fino a circa 115 lesioni.</p> <p>In considerazione della distribuzione linfonodale o parenchimale della malattia, il numero totale di pazienti da arruolare è di circa 205 pazienti.</p> <p>Relativamente all'end point primario (predizione della risposta clinica alla SBRT), si utilizzerà l'analisi logistica uni- e multivariata; i risultati della regressione logistica saranno espressi come <i>odds ratio</i> con intervalli di confidenza del 95%. Sono previsti test di interazione per tutte le variabili in essere.</p>
Accrual	È previsto un reclutamento di almeno 5 pazienti per ciascuno dei 41 Centri partecipanti
Trattamento	Radioterapia stereotassica (SBRT). In questo studio intendiamo rendere il trattamento più riproducibile e garantire la somministrazione della dose biologicamente efficace al fine di aumentare la percentuale di risposta clinica completa. Pertanto, la dose totale e la schedula di frazionamento saranno scelte dai radioncologi referenti in base al sito della lesione e alla sua vicinanza con gli OAR (24), come indicato nella Tabella 1 dello studio.
Bibliografia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ma L, Wang L, Tseng CL, Sahgal A. Emerging technologies in stereotactic body radiotherapy. Chin Clin Oncol. 2017;6(Suppl 2):S12. 2. Otake S, Goto T. Stereotactic Radiotherapy for Oligometastasis. Cancers (Basel). 2019;11(2). 3. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, Chen C, Cardenas H, Chidel MA, Pugh TJ, Kane M, Gaspar LE, Schefter TE. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. J Clin Oncol (2009) 27(10):1579–84. 4. Kunos CA, Brindle J, Waggoner S, Zanotti K, Resnick K, Fusco N, Adams R, Debernardo R. Phase II Clinical Trial of Robotic Stereotactic Body Radiosurgery for Metastatic Gynecologic Malignancies. Front Oncol. 2012; 2:181. 5. Jerezek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, Fodor C, Santoro L, Vavassori A, Zerini D, Gherardi F, Ascione C, Bossi-Zanetti I, Mauro R, Bregantin A, Bianchi LC, De Cobelli O, Orecchia R. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys.;82(2):889-97. 6. Macchia G, Deodato F, Cilla S, Torre G, Corrado G, Legge F, Gambacorta MA, Tagliaferri L, Mignogna S, Scambia G, Valentini V, Morganti AG, Ferrandina G. Volumetric intensity modulated arc therapy for stereotactic body radiosurgery in oligometastatic breast and gynecological cancers: feasibility and clinical

- results. *Oncol Rep.* 2014;32(5):2237-43.
7. Macchia G, Deodato F, Cilla F, Cammelli S, Guido A, Ferioli M, Siepe G, Valentini V, Morganti AG, Ferrandina G. Volumetric modulated arc therapy for treatment of solid tumors: current insights. *OncoTargets Ther.* 2017; 10: 3755–3772.
 8. Deodato F, Macchia G, Cilla S, Ianiro A, Sallustio G, Cammelli S, Buwenge M, Mattiucci GC, Valentini V, Morganti AG. Dose escalation in extracranial stereotactic ablative radiotherapy (DESTROY-1): A multiarm Phase I trial. *Br J Radiol.* 2019; 92(1094):20180422.
 9. Rodríguez-Ruiz ME, Vanpouille-Box C, Melero I, Formenti SC, Demaria S. Immunological Mechanisms Responsible for Radiation-Induced Abscopal Effect. *Trends Immunol.* 2018;39(8):644-655.
 10. Lalischia C, Fabrini MG, Delishaj D, Morganti R, Greco C, Cantarella M, Tana R, Paiar F, Gadducci A. Clinical outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy in oligometastatic gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(2):396-402.
 11. Trippa F, Casale M, Draghini L, Anselmo P, Arcidiacono F, Maranzano E. Stereotactic Body radiotherapy for lymph node relapse in Ovarian Cancer. *Clin Oncol.* 2016; 1:1038.
 12. Iftode C, D'Agostino GR, Tozzi A, Comito T, Franzese C, De Rose F, Franceschini D, Di Brina L, Tomatis S, Scorsetti M. Stereotactic Body Radiation Therapy in oligometastatic ovarian cancer: a promising therapeutic approach. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(8):1507-1513.
 13. Lazzari R, Ronchi S, Gandini S, Surgo A, Volpe S, Piperno G, Comi S, Pansini F, Fodor C, Orecchia R, Tomao F, Parma G, Colombo N, Jerezek-Fossa BA. Stereotactic Body Radiation Therapy for oligometastatic ovarian cancer: a step toward a drug holiday. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(3):650-660.
 14. Macchia G, Lazzari R, Colombo N, Lalischia C, Capelli G, D'Agostino GR, Deodato F, Trippa F, Ippolito E, Ronchi S, Pajar F, Scorsetti M, Cilla S, Ingargiola R, Huscher A, Cerrotta AM, Andrei F, Vicenzi L, Russo D, Borghesi S, Perrucci E, Pignata S, Aristei C, Morganti AG, Scambia G, Valentini V, B.A. Jerezek-Fossa BA, G. Ferrandina. Efficacy and safety of stereotactic radiotherapy (SBRT) in oligometastatic ovarian cancer: a large multicenter retrospective study (MITO-RT1). *Oncologist.* 2019,10. pii: theoncologist.2019-0309.
 15. Yang X, Knopp MV. Quantifying tumor vascular heterogeneity with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a review. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011: 732848: 1: 12.
 16. Asselin MC, O'Connor JP, Boellaard R, Thacker NA, Jackson A. Quantifying heterogeneity in human tumours using MRI and PET. *Eur J Cancer* 2012; 48:447–55.
 17. Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, Ganeshan B, Miles KA, Cook GJ, Goh V. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging* 2012; 3:573–89.
 18. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, Bussink J, Monshouwer R, Haibe-Kains B, Rietveld D, Hoebbers F, Rietbergen MM, Leemans CR, Dekker A, Quackenbush J, Gillies RJ, Lambin P. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun* 5, 4006 (2014).
 19. Cozzi L, Comito T, Fogliata A, Franzese C, Franceschini D, Bonifacio C, Tozzi A, Di Brina L, Clerici E, Tomatis S, Reggiori G, Lobefalo F, Stravato A, Mancosu P, Zerbi A, Sollini M, Kirienko M, Chiti A, Scorsetti M. Computed tomography based radiomic signature as predictive of survival and local control after stereotactic body radiation therapy in pancreatic carcinoma. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210758.
 20. Césaire M, Thariat J, Candéias SM et al. Combining PARP inhibition, radiation, and immunotherapy: A possible strategy to improve the treatment of cancer? *Int J Mol Sci* 2018;19.
 21. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
 22. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50:122S-125S.
 23. Hanna GG, Murray L, Patel R, Jain S, Aitken KL, Franks KN, van As N, Tree A, Hatfield P, Harrow S, McDonald F, Ahmed M, Saran FH, Webster GJ, Khoo V, Landau D, Eaton DJ, Hawkins MA. UK Consensus on Normal Tissue Dose Constraints for Stereotactic Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2018;30(1):5-14.
 24. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials* 1989; 10(1): 1–10.