

Bando FIN-RER

Sinossi dello Studio

Titolo dello studio:

Il ruolo del nuovo promettente radiofarmaco oncologico PET/TC [⁶⁸Ga]-FAPI nella stadiazione del carcinoma polmonare: uno studio preliminare

Responsabile scientifico: Dott.ssa Lucia Zanoni.

Medicina Nucleare, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

AZIENDA/IRCCS IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia

Studio multicentrico

Si **No**

Elenco dei centri partecipanti

Denominazione U. O	AZIENDA/IRCCS

Background e Razionale (massimo 3000 caratteri): Descrivere brevemente lo stato dell'arte sull'argomento ed il razionale che giustifica l'esecuzione dello studio

Ci si attende che il nuovo radiofarmaco PET 68Ga-FAPI possa rappresentare uno strumento utile per superare i limiti di [18F] FDG in campo oncologico in quanto, in prima istanza, riproducibile (in particolare la marcatura con [68Gallio] determina una produzione facile e indipendente da ciclotrone in loco), caratterizzato da una dosimetria sicura e senza significativi effetti collaterali segnalati fino ad oggi, da una facile preparazione pre-

esame del paziente (non necessario digiuno o sospensione farmaci nei diabetici) e da una potenziale riduzione dei tempi di esecuzione della PET (in quanto già a 10 minuti dall'iniezione è stato osservato che la distribuzione del FAPI è paragonabile a quella che si documenta all'acquisizione a 60 min, sebbene il dato sia ulteriormente da validare). Inoltre, come riportato da una recentissima revisione sistematica in cui sono stati inclusi 26 articoli (925 pazienti) sul confronto tra FAPI radiomarcato e [18F] FDG, complessivamente, tenendo conto sia della favorevole biodistribuzione del radiotracciante che del contrasto tra la captazione tumorale rispetto al fondo (TBR), è già stato osservato che la PET con FAPI radiomarcato ha una detection rate uguale o superiore rispetto alla PET con il tracciante standard, per quanto riguarda i tumori primitivi e/o le metastasi; in particolare i risultati migliori sono stati rilevati in tumori gastrointestinali ed epatici, carcinoma mammario e nasofaringeo. La maggior parte degli studi sono stati tuttavia eseguiti in piccoli gruppi di pazienti, eterogenei per tipologia tumorale maligna e per fase della storia naturale della malattia.

Nel setting del cancro polmonare è già stata riportata una detection rate elevata del FAPI in studio preliminare sulla stadiazione dell'adenocarcinoma, e risulta pertanto promettente esplorare anche altre tipologie istologiche. Non ci aspettiamo che il FAPI possa sostituire il tracciante oncologico standard [18F] FDG, ma ci aspettiamo in particolare:

- una potenziale migliore sensibilità di FAPI-PET/CT nei noduli polmonari e negli istotipi tumori polmonari a basso o assente metabolismo glucidico; nei linfonodi ilari e mediastinici non avidi di FDG (per la presenza di depositi tumorali di esigue dimensioni o il per basso metabolismo glucidico); nelle localizzazioni di malattia a distanza nelle aree di captazione fisiologica di FDG;

- una potenziale maggiore specificità rispetto all'FDG nella valutazione dei reperti infiammatori o infettivi, in particolare in sede nodale ilo-mediastinica, fattore confondente per la pianificazione del trattamento in stadiazione.

Se questo studio preliminare di natura esplorativa dimostrerà una valida performance diagnostica della PET con ^{68}Ga -FAPI in pazienti con neoplasia polmonare sospetta/di nuova diagnosi in stadiazione, di diverse tipologie istologiche, saranno poi necessari ulteriori studi per valutarne impatto clinico, costo-efficacia e definirne le potenzialità teranostiche.

Obiettivi dello studio (massimo 3000 caratteri): Endpoint primario; Endpoint secondari; Obiettivi esplorativi

Obiettivo primario: Valutare la performance diagnostica della PET/CT con ^{68}Ga -FAPI, in pazienti con neoplasia del polmone in stadiazione, nell'identificazione di localizzazioni di malattia attraverso il confronto con il dato istologico. **Obiettivi secondari:** Valutare la performance diagnostica della PET/TC con ^{68}Ga -FAPI, sulla base di una valutazione per regione, nel setting di pazienti indirizzati (solo dagli esami di stadiazione convenzionale) a chirurgia radicale, sottoposti, secondo il normale percorso diagnostico-assistenziale, a valutazione istopatologica e ad un follow-up clinico-diagnostico convenzionale di 1 anno; Valutare la *positivity rate* e la concordanza di ^{68}Ga -FAPI PET/CT con l'imaging di stadiazione convenzionale (compresi ^{18}F -FDG-PET/TC e TC diagnostica), nei pazienti esclusi dalla chirurgia radicale; Valutare la performance dei parametri semi-quantitativi della captazione del ^{68}Ga -FAPI nella stadiazione del carcinoma polmonare; Nonostante i pazienti saranno trattati solo secondo gli esami di stadiazione della normale pratica clinica, esplorare, al termine dello studio, se i risultati della PET/TC con ^{68}Ga -FAPI (in termini di stadiazione TNM) avrebbero potuto portare a un potenziale, solo teorico, cambiamento nella gestione diagnostico-terapeutica dei pazienti. **Endpoint primario:** I risultati dell'indagine PET/TC con ^{68}Ga -FAPI verranno valutati dai medici nucleari come VP/FP/VN/FN sulla base del risultato dell'esame istologico. Verranno calcolate sensibilità, specificità, accuratezza, PPV e NPV, su un'analisi per paziente, per valutare la performance della PET/TC con ^{68}Ga -FAPI. **Endpoint secondario:** Verranno calcolate sensibilità, specificità, accuratezza, PPV e NPV, su

un'analisi per regione, per valutare la performance della PET/TC con 68Ga-FAPI. Nei pazienti indirizzati a chirurgia radicale, i risultati della PET/TC (T e N) saranno validati dall'esame istopatologico, eseguito secondo il normale percorso assistenziale, dei campioni chirurgici. Il follow up clinico-diagnostico, eseguito routinariamente da UO di chirurgia toracica per almeno 1 anno dopo l'intervento, sarà utilizzato come standard di riferimento per validare i risultati della PET in siti non trattati chirurgicamente. Nei pazienti non chirurgici verrà calcolata la percentuale di positività (positivity rate) della PET/TC con 68Ga-FAPI e la concordanza con l'imaging di stadiazione convenzionale. La performance delle variabili continue semiquantitative PET (ad esempio SUVmax e TBR) verrà valutata in relazione al risultato dell'esame istologico, quando disponibile; altrimenti sulla base del confronto con le indagini di stadiazione convenzionale (TC e PET/TC con [18F] FDG) e con il follow up clinico-strumentale nei 12 mesi successivi all'indagine sperimentale. Al termine dello studio, l'ipotetico piano di trattamento derivato da 68Ga-FAPI sarà confrontato con il trattamento convenzionale già eseguito, per esplorare un potenziale cambiamento nella gestione dei pazienti.

Disegno dello studio: Indicare la tipologia di studio [Osservazionale (prospettivo/retrospettivo/retroprospettivo), interventistico (randomizzato/non randomizzato, in aperto/in cieco, controllato con placebo/con comparatore attivo/non controllato), studio su campioni biologici]

Studio di fase II prospettico, spontaneo interventistico con farmaco, monocentrico, di natura esplorativa, in pazienti con neoplasia del polmone sospetta o di nuova diagnosi in stadiazione.

Popolazione dello studio: Condizione/malattia; Numero di pazienti da arruolare; Criteri di inclusione; Criteri di esclusione; Se non applicabile riportare NA.

La popolazione in studio sarà costituita da una serie consecutiva di circa 60-80 pazienti con neoplasia polmonare sospetta/di nuova diagnosi in stadiazione, già inseriti in un percorso diagnostico di stadiazione convenzionale (incluso FDG-PET/TC standard). I pazienti arruolati dovranno soddisfare i criteri di inclusione e firmare il consenso informato per la partecipazione allo studio. La firma del consenso informato avverrà presso la U.O. di Medicina Nucleare prima che ogni procedura sperimentale abbia luogo.

Criteri di inclusione:

- Pazienti con neoplasia polmonare sospetta/di nuova diagnosi in stadiazione, già inseriti in un percorso diagnostico di stadiazione convenzionale (incluso FDG-PET/TC standard);
- Età ≥ 18 anni
- Entrambi i sessi
- Firma del consenso informato

Criteri di esclusione:

- Donne in stato di gravidanza. Lo stato di gravidanza nelle donne potenzialmente fertili verrà accertato tramite la rilevazione della β -hCG.
- Donne in allattamento
- Pazienti in situazioni di emergenza o non in grado di intendere e di volere
- Anamnesi di reazioni allergiche o ipersensibilità al principio attivo, a uno qualsiasi degli eccipienti, o a uno qualsiasi dei componenti del radiofarmaco marcato

- Controindicazione all'esame PET/TC per pazienti non in grado di eseguire la PET a causa del peso, della claustrofobia o dell'incapacità di rimanere fermi per tutta la durata dell'esame
- Partecipazione ad uno studio clinico in cui è stato somministrato un farmaco sperimentale entro 30 giorni o 5 emivite prima del farmaco in studio
- Pazienti con funzione renale severamente compromessa;
- Pazienti con funzione epatica severamente alterata

Se studio Interventistico specificare l'intervento; se non applicabile riportare NA.

Trattamento in studio

⁶⁸Ga-FAPI PET/TC

Il radiofarmaco in studio ⁶⁸Ga-FAPI verrà sintetizzato presso la Radiofarmacia della UO di Medicina Nucleare del nostro Policlinico, secondo le modalità indicate nell'IMPD.

Procedura PET/TC

Non è richiesto il digiuno ma una buona idratazione del paziente.

Per l'esecuzione delle indagini PET/TC con ⁶⁸Ga-FAPI, ogni paziente verrà sottoposto a un'iniezione endovenosa di 150-250 MBq di ⁶⁸Ga-FAPI e le immagini saranno acquisite dopo un tempo di uptake ottimale (di 10 e/o 60 minuti) [17, 23,30]. Si raccomanda lo svuotamento vescicale immediatamente prima dell'inizio dell'acquisizione delle immagini, che consiste in una TC non diagnostica (~100kV, ~120 mA) eseguita sia per la correzione dell'attenuazione che come mappatura anatomica, seguita da una scansione totale corporea PET per un tempo di circa 2-3 minuti/lettino per la fase emissiva. Le scansioni verranno eseguite dal vertice cranico fino almeno alla radice degli arti inferiori.

Analisi delle immagini

Le immagini PET/TC verranno analizzate secondo più modalità ed utilizzando workstation di nuova generazione, quali Picture archiving and communication system (PACS) e Advantage (General Electric). Il sistema hardware e software PACS è dedicato all'archiviazione, trasmissione, visualizzazione delle immagini diagnostiche digitali (DICOM) ed integrato con il sistema informatico/software gestionale di refertazione.

La captazione del radiofarmaco della lesione verrà misurata come valore di *standardized uptake value* massimo (SUVmax) in un volume di interesse specifico (VOI-*volume of interest*) che include interamente la lesione. Verranno rilevati i SUVmax delle aree di accumulo maggiore rispetto al background nei tessuti circostanti. Il rapporto lesione/fondo (TBR- *target to background ratio*) sarà calcolato dividendo il SUVmax della lesione per il SUVmax o SUVmedio di diverse strutture di riferimento (come ad esempio il tessuto di fondo circostante perilesionale o il fegato o il tessuto sano controlaterale).

Sia i pazienti che il chirurgo di riferimento saranno ciechi al referto ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT. Nessun cambiamento nella gestione, né ritardo nella diagnostica standard deriverà dai risultati della diagnostica PET/TC con ⁶⁸Ga-FAPI.

Nei pazienti che saranno sottoposti a trattamento chirurgico, l'esame istopatologico (parte del normale percorso diagnostico) sarà utilizzato come standard di riferimento per la validazione dei risultati delle PET/TC con ⁶⁸Ga-FAPI, come veri positivi (VP), veri negativi (VN), falsi positivi (FP) o falsi negativi (FN).

I pazienti chirurgici, inoltre, saranno regolarmente monitorati dalla Chirurgia Toracica per almeno 1 anno. Questo follow-up clinico-diagnostico convenzionale sarà utilizzato come standard di riferimento per la validazione finale di potenziali aree di captazione di 68Ga-FAPI discordanti dall'imaging convenzionale, e senza valutazione istologica.

Nei pazienti esclusi dall'intervento chirurgico, verrà invece calcolato la percentuale di positività (*positivity rate*) sia per l'indagine sperimentale 68Ga-FAPI che per imaging di stadiazione convenzionale (es. [18F] FDG PET/CT) per regione T,N,M e sarà valutata la concordanza.

Al termine della gestione dei pazienti arruolati, verrà chiesto al chirurgo di definire un ipotetico piano di trattamento sulla base dei risultati 68Ga-FAPI-PET/TC in cieco rispetto ai risultati 18F-FDG-PET/CT. Il piano di trattamento convenzionale già eseguito (derivato dall'iter di stadiazione standard) e quello ipotetico (derivato invece dall'indagine sperimentale) saranno confrontati per valutare un potenziale impatto clinico del nuovo radiotracciante nel prossimo futuro.

Tempistica dello studio: Durata dello studio per paziente; Durata dell'arruolamento; Durata dello studio in toto; se non applicabile riportare NA.

Lo studio prevede una durata totale di 36 mesi (18 mesi di arruolamento-T1 e T2; 12 mesi di iter diagnostico-terapeutico e di monitoraggio secondo il normale percorso assistenziale-T3 e T4; 2 mesi per la valutazione dell'ipotetico impatto clinico-T5; 4 mesi finali per ulteriore gestione dei dati-*data management*, analisi statistica finale e diffusione dei risultati-T6).

Tale studio si struttura in tempi (da T1 a T6).

T1 Selezione dei pazienti:

T2 Arruolamento ed esecuzione della procedura diagnostica sperimentale (68GA-FAPI PET/TC):

T3 Valutazione clinica, trattamento chirurgico (secondo il normale percorso assistenziale del paziente, se confermato a completamento dell'iter di stadiazione convenzionale), esame istopatologico (secondo il normale percorso diagnostico-assistenziale). Raccolta e analisi preliminare dei dati.

T4 Follow-up del paziente fino ai 12 mesi successivi secondo il normale percorso assistenziale

T5 Valutazione dell'ipotetico piano di trattamento alternativo basato sui risultati dell'esame sperimentale 68Ga-FAPI PET/TC (Chirurgia Toracica) e T6 End of Trial

Per la dichiarazione dei conflitti d'interesse si rinvia al relativo documento presentato e valutato dal Comitato Etico di competenza ai sensi di legge.