

Bando FIN-RER
Sinossi dello Studio

Titolo dello studio: A multiomics approach to identify prognostic and predictive features of immunotherapy in solid tumors

Responsabile scientifico: Marcello Tiseo, Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma

AZIENDA/IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma

Studio multicentrico **Si** **No**

Elenco dei centri partecipanti

Denominazione U. O	AZIENDA/IRCCS
Oncologia Medica	Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma
Anatomia Patologica	Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma
Malattie Infettive ed Epatologia	Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma
Oncologia Medica	IRCCS Policlinico Sant'Orsola Malpighi
Anatomia Patologica	IRCCS Policlinico Sant'Orsola Malpighi
Fisica Sanitaria	IRCCS Policlinico Sant'Orsola Malpighi
Medicina Nucleare	IRCCS Policlinico Sant'Orsola Malpighi
Scienze Radiologiche	Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma
Medicina Nucleare	Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma

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

Gli straordinari risultati ottenuti negli ultimi anni in campo oncologico grazie all'introduzione di farmaci immunoterapici hanno rivoluzionato l'approccio terapeutico a molteplici neoplasie, tra cui il tumore del polmone non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC), il tumore del rene (renal cell carcinoma, RCC) ed il melanoma. Tuttavia, la percentuale di pazienti che trae un significativo beneficio da questi trattamenti rimane limitata (circa 20%), sottolineando la necessità di identificare specifici biomarcatori predittivi.

Nell'ambito del NSCLC in stadio metastatico, gli ICI, utilizzati come singoli agenti, rappresentano attualmente il trattamento standard in prima linea nei casi con elevata espressione di PD-L1 ($\geq 50\%$). In questo sottogruppo di pazienti vi sono evidenze cliniche che supportano sia ICI in monoterapia che ICI in combinazione con la chemioterapia. Tuttavia, non sono ancora stati identificati fattori in grado di guidare la scelta terapeutica.

Nel contesto del RCC, l'istotipo non a cellule chiare (nccRCC) rappresenta circa il 20%. L'impatto clinico degli ICI nel nccRCC è stato finora valutato solo in piccole casistiche di pazienti, evidenziando una risposta pari a circa il 20%, ma, ancora una volta, non sono disponibili biomarcatori predittivi di risposta. Una dettagliata analisi dei profili immunitari e di espressione genica del nccRCC non è ancora stata riportata.

Il melanoma metastatico mucosale (mMM) e quello uveale (mUM) sono istotipi rari e aggressivi di melanoma. Le attuali evidenze relative ai trattamenti per questi sottotipi derivano da trials clinici condotti nel melanoma cutaneo o sono basate su dati retrospettivi. D'altra parte, solo una minoranza di pazienti affetti da mMM e/o mUM sembrano trarre beneficio dal trattamento con ICI e non sono ancora stati stabiliti biomarcatori di risposta all'immunoterapia.

La ricerca di parametri in grado di indirizzare la strategia terapeutica basata su ICI ha coinvolto principalmente il contesto immunitario (espressione di PD-L1, infiltrato linfocitario [TILs, Tumor Infiltrating Lymphocytes], cellule immunitarie circolanti) e genetico-molecolare (Tumor Mutational Burden [TMB], Tumor inflammation Signature [TIS]) tumorale, focalizzandosi inoltre sullo sviluppo di metodi diagnostici non invasivi. Questi ultimi includono la ricerca di cellule tumorali circolanti (CTC) o DNA libero (cfDNA, cell-free DNA) nel sangue periferico (biopsia liquida), nonché l'implementazione di tecniche di imaging biomedico. Nello specifico, la recente introduzione della radiomica ha consentito di decifrare dati acquisiti attraverso metodiche radiologiche standard ed attribuirne valori quantitativamente misurabili ad alto impatto scientifico.

Osservazioni preliminari, condotte da entrambi i Centri coinvolti, hanno spinto ad avanzare l'ipotesi che l'integrazione di parametri clinico-patologici, genetico-molecolari ed immuno-fenotipici del microambiente tumorale (Tumor Immune Microenvironment, TIME) e del compartimento circolante (sangue periferico) con specifiche caratteristiche radiomiche possa identificare signatures radio-immuno-genomiche ad elevato impatto prognostico e predittivo per i pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunoterapia.

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

Il nostro progetto si propone di analizzare, quantificare ed integrare dati clinici, istologici, immunofenotipici, genetico-molecolari e radiomici in pazienti affetti da NSCLC con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$, nccRCC e mUM/mMM in fase avanzata trattati con ICI. L'obiettivo primario dello studio quello di identificare una signature prognostica e predittiva della sopravvivenza a 12 mesi dei

pazienti appartenenti alla 3 diverse tipologie tumorali oggetto dello studio che riceveranno trattamento immunoterapico nella comune pratica clinica.

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

Studio multicentrico osservazionale di una coorte prospettica di 160 pazienti con NSCLC (100), nccRCC (30) e mMM-mUM (30) in stadio avanzato avviati ad immunoterapia secondo la comune pratica clinica.

Il periodo di arruolamento sarà di 18 mesi e ogni singolo paziente sarà seguito per 12 mesi.

Entrambi i centri (Parma e Bologna) saranno impegnati nell'arruolamento dei pazienti, nella raccolta di campioni tissutali, di sangue periferico (solo per i pazienti con NSCLC) ed immagini TC e PET-FDG eseguiti prima dell'inizio del trattamento immunoterapico.

Il presente studio si divide in 3 Work Packages:

WP1 analisi immuno-fenotipica: studio del TIME e della signature TIS (Tumor Inflammation Signature) sulla biopsia della diagnosi di pazienti affetti da NSCLC avanzato con PD-L1 elevato e di pazienti affetti da nccRCC e mMM/mUM avanzati. Prevede inoltre lo studio dell'immunoprofilo circolante, dei livelli di PD-L1 solubile e di cellule tumorali circolanti (CTC) su prelievo di sangue prima dell'inizio della terapia nel sottogruppo dei pazienti affetti da NSCLC.

WP2 analisi genomica: studio del profilo genomico mediante Next Generation Sequencing (NGS) sulla biopsia della diagnosi di pazienti affetti da NSCLC avanzato con PD-L1 elevato e di pazienti affetti da nccRCC e mMM/mUM avanzati.

WP3 analisi radiomica: studio di profili radiomici di TC e PET-FDG eseguite prima di iniziare il trattamento con immunoterapia di pazienti affetti da NSCLC avanzato con PD-L1 elevato e di pazienti affetti da nccRCC e mMM/mUM avanzati.

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

Numero totale di pazienti: 160 (si prevedono 50 pazienti per centro con NSCLC avanzato con PD-L1 elevato, 15 pazienti per centro sia per nccRCC e per mMM/mUM avanzati).

La dimensione campionaria è determinata senza un calcolo statistico formale ma in base alla fattibilità in considerazione del contesto di high-dimensional data generato dalla multi-omics signatures e della natura esplorativa dello studio.

I **criteri di inclusione** sono i seguenti:

- Pazienti con diagnosi istologica o citologica di NSCLC localmente avanzato o metastatico con PD-L1 $\geq 50\%$ o con diagnosi istologica o citologica di tumore renale non a cellule chiare (nccRCC) o con diagnosi istologica o citologica di melanoma non cutaneo (mUM /mMM) in stadio avanzato non suscettibili di terapia curativa;
- Pazienti con idoneità alla mono-terapia con inibitori del checkpoint immunitario, secondo pratica clinica;
- Pazienti con disponibili immagini TC e PET-FDG entro tre mesi prima dell'inizio dell'immunoterapia;

- Pazienti con disponibili campioni cito-istologici della diagnosi di neoplasia;
- Firma del consenso informato.

I **criteri di esclusione** sono i seguenti:

- Pazienti che abbiano ricevuto precedente trattamento con inibitori del checkpoint immunitario;
- Pazienti con controindicazioni assolute al trattamento immunoterapico (quali per es. malattia autoimmune attiva).

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

NA

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

Durata dello studio prevista 30 mesi; il periodo di arruolamento sarà di 18 mesi e ogni singolo paziente sarà seguito per 12 mesi.

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