



Protocollo IDEA SINOSI

Titolo dello Studio

Ex-vivo analysis of immunogenic cell death in abiraterone-treated CRPC patients

Sperimentatore principale

Dott. Marco Bregni

Promotore e Centro Coordinatore

ASST Valle Olona, Presidio Ospedaliero di Busto Arsizio. S.C. Di Oncologia Medica

Razionale dello studio

Il fallimento della chemioterapia e della terapia ormonale nel carcinoma alla prostata castrazione-resistente (CRPC) sono la maggiore causa di morte nei pazienti affetti da questa patologia. I pazienti con CRPC metastatico sono spesso trattati con inibitori degli androgeni di nuova concezione, come enzalutamide ed abiraterone, con buoni risultati. Di quest'ultimi non è ancora nota la possibile correlazione con la morte cellulare immunogenica (ICD) che si riferisce ad un processo regolato di morte cellulare che porta all'attivazione del sistema immunitario contro le cellule tumorali, rinforzando il processo di morte indotto dal farmaco stesso. Questo progetto ha lo scopo di determinare l'immunogenicità dell'abiraterone e determinare le basi scientifiche di nuovi studi clinici fondati sulla combinazione di abiraterone con farmaci che potenziano la risposta immunitaria (ad esempio gli inibitori dei check point immunologici) in modo da poter sviluppare trattamenti non chemioterapici per questo tumore.

Scopo dello studio

Studio non interventistico prospettico multicentrico, il cui scopo è analizzare i parametri correlati alla morte cellulare immunogenica nel sangue periferico di pazienti affetti da carcinoma alla prostata castrazione-resistente in cui l'oncologo curante ha deciso un trattamento con abiraterone.

Obiettivi primari

- Misurare specifici parametri immunogenici nel sangue periferico di pazienti affetti da carcinoma alla prostata castrazione-resistente prima e dopo la terapia con abiraterone
- Misurare la frequenza di precursori delle cellule T CD8+ specifiche per gli antigeni PSA e PSMA.

Obiettivi secondari

Individuare la possibile correlazione tra parametri immunologici e:

- caratteristiche cliniche del paziente (età, stage, trattamenti precedenti, sito di malattia),
- biologia del tumore (GS, istologia)
- parametri clinici (tempo di risposta della PSA, tempo di progressione della PSA, sopravvivenza libera da progressione)

Principali criteri di inclusione

- Età compresa tra 18 e 75 anni
- Diagnosi di CRPC e terapia con abiraterone decisa indipendentemente da questo studio



- Nessuna precedente linea di chemioterapia
- PS ECOG score 0-1
- pazienti HLA-A*0201 positivi
- Verifica dei seguenti parametri di laboratorio:
 - WBC > 3000/ul o ANC > 1500/ul (uno dei due parametri è sufficiente per l'inclusione)
 - piastrine > 100000/ul
 - Clearance della creatinina < 50 mL/min (equazione di Jelliffe modificata per BSA)
 - AST/ALT < 2x ULN. In caso di metastasi epatiche AST/ALT < 5xULN
 - Bilirubina < 1,5 ULN
 - sierologia negativa per le seguenti malattie infettive:
 - HIV tipo 1 e 2
 - HTLV tipo 1 e 2
 - Epatite B antigeni di superficie
 - Epatite C anticorpi
- Firma del consenso informato

Principali criteri di esclusione

- Precedente trattamento con Docetaxel
- PS ECOG > 2
- Trattamento cronico con steroidi (ad eccezione di basse dosi di steroidi associati all'abiraterone)
- Malattie autoimmuni
- Altre malattie che a discrezione del PI potrebbero compromettere il sistema immunitario

Disegno dello studio

I pazienti eleggibili verranno reclutati dalla popolazione di pazienti afferente all'A.S.S.T. Della Valle Olona (che include gli ospedali di Busto Arsizio, Saronno e Gallarate) e agli ospedali vicini (Varese, Castellanza Santa Maria, Castellanza Mater Domini).

I campioni di sangue saranno prelevati al giorno 0, +30 e +60 e spediti all'Ospedale San Raffaele. I parametri analizzati saranno: T-regs, PD-1+Eomes+ cells nelle cellule T CD8+CD44+, Ki67+GzmB+ cells nelle cellule T PD-1+Eomes+, espressione delle molecole ICOS, CTLA-4, OX-40 E 4-1BB in PBMCs

Numerosità del campione

50 pazienti

Durata dell'arruolamento

1,5 anni

Durata del Follow up

6 mesi dopo la fine del trattamento

Finanziamento dello studio

Le spese relative allo studio (trasporto dei campioni, reagenti, analisi statistica, etc) saranno



sostenute in parte da un finanziamento della Janssen ottenuto nel 2016 mediante selezione di progetti spontanei nell'ambito del Janssen Oncology and Haematology IIS Program.