

Nome dello studio	GYNGER: GYNecological cancers GENetic profile Registry Studio osservazionale di coorte, retrospettivo-prospettico, mirato a centralizzare i dati clinici e mutazionali relativi all'analisi di Next-Generation-Sequencing (NGS) per esplorarne la correlazione con gli outcomes clinici di pazienti affette da neoplasie della sfera ginecologica.
Centro coordinatore e promotore	Istituto Nazionale Tumori (INT) "Fondazione G. Pascale" di Napoli
Versione di protocollo	1.0, dicembre 2020
Background e razionale	<p>Le neoplasie della sfera ginecologica rappresentano una comune causa di morte per cancro nel mondo. Queste neoplasie nello specifico comprendono il tumore ovarico, il tumore del corpo e del collo uterino, le neoplasie vulvo-vaginali e le malattie del trofoblasto. Negli ultimi anni, una maggior conoscenza dei processi biologici che stanno alla base dell'insorgenza e dell'acquisizione del fenotipo tumorale, ha permesso di sviluppare trattamenti mirati a specifici bersagli molecolari, migliorando le prospettive terapeutiche e la prognosi delle donne affette da neoplasie ginecologiche. L'avvento di farmaci inibitori dell'enzima PARP ben rappresenta un importante traguardo terapeutico per le pazienti affette da carcinoma ovarico. Tuttavia, la maggior parte di dei nuovi trattamenti, in particolare quelli indirizzati ad uno specifico bersaglio molecolare, è stata sviluppata per le forme tumorali a più alta incidenza, e per questo più studiate sia a livello biologico che clinico. L'introduzione di metodiche di Next-Generation-Sequencing (NGS) ha permesso lo studio di un elevato numero di geni tumorali e il diffondersi della tecnologia ne ha reso possibile un abbassamento dei costi. Questi fenomeni permettono ad un numero crescente di pazienti di accedere a test genomici, con l'obiettivo di rintracciare mutazioni driver a cui possono corrispondere trattamenti target specifici. In questo senso, l'utilizzo di analisi NGS può rappresentare un'importante opportunità terapeutica, soprattutto in quelle patologie o scenari clinici in cui non sono disponibili trattamenti di provata efficacia. Al momento, i dati inerenti alterazioni genetiche rilevate dal test NGS non vengono raccolti in maniera sistematica per quanto riguarda le neoplasie ginecologiche, in particolare per scopi di ricerca. Volendo colmare il gap terapeutico e prognostico che caratterizza le neoplasie ginecologiche meno frequenti, la centralizzazione dei dati genetici e la loro correlazione con gli outcomes di interesse clinico, potrebbe ampliare le nostre conoscenze biologiche su queste malattie e aprire interessanti scenari terapeutici. In questo scenario, lo studi GYNGER mira a raccogliere i dati clinici e quelli derivati dall'analisi genetica di NGS per correlarli ai dati clinico-patologici e terapeutici delle pazienti con tumori ginecologici.</p>
Obiettivo primario	<p>Ottenere e centralizzare dati genomici provenienti da analisi NGS, eseguite per pratica clinica e le rispettive informazioni clinico-patologiche appartenenti a pazienti affette da neoplasie della sfera ginecologica in Italia.</p> <p>Endpoint primario: descrivere in termini percentuali le mutazioni somatiche riscontrate a carico di tumori della sfera ginecologica.</p>

Obiettivi secondari	<ul style="list-style-type: none"> • Analizzare la correlazione tra specifici profili genetici e gli outcome clinici in termini di tempo libero da progressione e sopravvivenza globale • Analizzare la correlazione tra specifici profili generici e la risposta a determinati trattamenti oncologici usando il tasso di risposte obiettive
Disegno dello studio	<p>Studio osservazionale, multicentrico, retrospettivo-prospettico.</p> <p>Lo studio sarà costituito da due coorti, una retrospettiva (A) e una prospettica (B):</p> <p>Coorte A (retrospettiva):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Includerà tutti i pazienti consecutivi a cui è stata diagnosticata una neoplasia della sfera ginecologica e che hanno eseguito test NGS su tessuto tumorale dal 1° gennaio 2015 alla data di attivazione del sito <p><u>Coorte B (prospettica).</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Includerà tutti i pazienti consecutivi a cui è stata diagnosticata una neoplasia della sfera ginecologica e che hanno eseguito test NGS su tessuto tumorale dall'attivazione del centro al gennaio 2025 <p>Dara la natura osservazionale dello studio, tutti i pazienti verranno gestiti in accordo con la pratica clinica corrente del centro a cui fanno riferimento. Per il seguente studio, non saranno eseguiti ulteriori indagini genetiche ne ulteriori esami diversi da quelli richiesti dalla normale pratica clinica.</p>
Durata dello studio	L'arruolamento in studio sarà completato a gennaio 2025
Campione in studio	Entro gennaio 2025, almeno 300 pazienti verranno inclusi nello studio, circa il 35% nella coorte retrospettiva e 65% nella coorte prospettica.
Popolazione in studio	Pazienti consecutivi con diagnosi di neoplasia della sfera ginecologica con disponibili dati relativi al test NGS oltre che dati clinico-patologici inerenti la malattia.
Criteri di inclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sesso femminile; 2. Età ≥ 18 anni; 3. Firma del modulo di consenso informato allo studio 4. Diagnosi di neoplasia della sfera ginecologica (tumore ovarico, tumore dell'utero-cervice, tumore vulvo-vaginale, tumori del trofoblasto) 5. Disponibilità del referto del test NGS eseguito su campione tumorale della neoplasia primitiva o ricorrente; sia i test NGS commerciali che quelli in-house sono accettati a prescindere dal numero dei geni analizzati; 6. Ammissione al centro partecipante allo studio dal 1° gennaio 2015 alla data di attivazione del centro (Coorte A) o dopo l'attivazione del centro (coorte B) fino al gennaio 2015:
Criteri di esclusione	<p>Coorte A e B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti che hanno eseguito analisi NGS su DNA germinale
Procedure di studio	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione dell'eleggibilità della paziente secondo i criteri di inclusione ed esclusione;

	<ul style="list-style-type: none">• Arruolamento della paziente con l'acquisizione del consenso informato e assegnazione di in codice ID anonimo;• Raccolta dei dati della paziente inerenti la storia clinica, interventi chirurgici eseguiti, trattamento oncologici ricevuti, report dell'analisi NGS, stato in vita come richiesto all'interno del modulo di eCRF.
Analisi statistica	<p>L'obiettivo principale dello studio è prettamente descrittivo.</p> <p>Il campione in studio è approssimativamente di 300 pazienti con neoplasie ginecologiche.</p> <p>Analisi dei dati:</p> <ul style="list-style-type: none">• Le coorti A e B saranno analizzate come un'unica popolazione.• Un'analisi preliminare sarà condotta quando tutti i dati retrospettivi (Coorte A) saranno raccolti.• Le variabili categoriche verranno riepilogate utilizzando frequenze assolute e proporzioni (%). Le proporzioni verranno riportate con corrispondente intervallo di confidenza del 95% (95% CI).• Le variabili continue verranno riepilogate utilizzando variabili statistiche descrittive (cioè medie, percentuali, intervalli e deviazioni standard) e, per verificare le differenze tra i gruppi quando applicabile, verranno utilizzati il test t parametrico o F-test o il test non parametrico di Kruskal-Wallis o il Wilcoxon's rank sum.• Le differenze di sopravvivenza saranno testate con log-rank test e rappresentate mediante gradico di Kaplan-Meier.• Il modello a rischi proporzionali di Cox sarà utilizzato per eseguire analisi multivariate per la sopravvivenza.• Le stime dei parametri verranno riportate con intervalli di confidenza del 95%. Tutti i test saranno bilaterali e un valore di $p < 0,05$ sarà considerato statisticamente significativo.