

## SINOSSI

<b>Centro Proponente</b>	Università Salute-Vita San Raffaele – IRCSS San Raffaele U.O.C Oncologia Medica – Ginecologica
<b>Titolo del progetto</b>	<b>STUDIO: FECONDE</b>  "Studio osservazionale sull'effetto di una o più precedenti gravidanze in pazienti con neoplasie ginecologiche trattate con inibitori di PD-1/PD-L1 "
<b>Principale sperimentatore</b>	Dr. Roberto Ferrara Oncologo Medico ferrara.roberto@hsr.it  Dr.ssa Alice Bergamini Ginecologa bergamini.alici@hsr.it
<b>Istituto coordinatore</b>	Università Salute-Vita San Raffaele – IRCSS San Raffaele
<b>Altri centri</b>	Centri volontari appartenenti al MITO
<b>Durata</b>	Dopo l'approvazione da parte del Comitato Etico, 18 months
<b>Introduzione</b>	Nonostante gli eccellenti risultati dimostrati negli studi e nella realtà clinica non tutti i pazienti riescono ad avere un duraturo beneficio dalla terapia con ICI. È dunque di attualità clinica trovare dei possibili fattori predittivi alla risposta a questa tipologia di trattamento. Ad ora l'unico fattore predittivo di risposta al trattamento con ICI anti-PD-1/PD-L1, se pur con moltissimi limiti ed una specificità molto diversa anche fra le differenti patologie, rimane ancora solo l'espressione di PD-L1. Nel tentativo di trovare fattori capaci di meglio orientarci nella scelta dei pazienti cui somministrare ICI si è visto che il sesso femminile è associato ad un minore beneficio rispetto al sesso maschile in pazienti affetti da melanoma e da NSCLC. Revisionando i dati disponibili in letteratura questa ridotta efficacia viene confermata solo nei setting di mono-immunoterapia mentre quando vengono somministrate combinazioni chemio-immuno le donne presentano maggior beneficio rispetto al sesso maschile. Tra le possibili differenze legate alla risposta legata all'immunoterapia in base al genere potrebbe avere un ruolo la gravidanza (es. meccanismi di immuno-tolleranza, share antigenico tra placenta e neoplasia, cellule microchimeriche fetali etc). Qualora quest'ultima sia alle base di una differenza di efficacia al trattamento

	<p>immunoterapico, questo studio potrebbe contribuire a fornire le basi per future ricerche finalizzate a definire biomarcatori e meccanismi legati alla gravidanza.</p>
<p><b>Background grafico</b></p>	
<p><b>Obiettivi del progetto</b></p>	<p>L'obiettivo primario dello studio è valutare se avere avuto o meno una gravidanza possa causare dei cambiamenti in termini di outcome clinico (tempo libero da progressione nel trattamento con immunoterapia (come agente singolo o in associazione con altri farmaci) in pazienti con neoplasie avanzate ginecologiche. Tra gli obiettivi secondari saranno valutate sopravvivenza globale e il tasso di risposte al trattamento. Saranno inoltre valutata l'associazione tra l'aver avuto o meno una o più gravidanza e le caratteristiche anamnestiche, cliniche e laboratoristiche delle pazienti per definire possibili fattori associati con differenti outcome clinici e gravidanza durante trattamento con ICI in monoterapia o in combinazione con altri farmaci antitumorali. Come endpoint secondario di tipo gerarchico, qualora l'endpoint primario sia raggiunto, sarà valutata l'associazione in base al numero di gravidanza e su base temporale (&lt;10 anni; 10 anni &lt; ultima gravidanza &lt; 20 anni; &gt; 20 anni) fra l'ultima gravidanza e l'inizio dell'immunoterapia per stratificare l'eventuale fattore protettivo/detrimentale della gravidanza stessa. Allo stesso modo come endpoint secondario di tipo gerarchico si stratificherà la popolazione per neoplasia al fine di valutare una associazione fra gravidanza e diverso outcome con terapia con ICI (in associazione o come agente singolo).</p>
<p><b>Descrizione del progetto di ricerca</b></p>	<p>Lo studio ha un disegno osservazionale, retrospettivo/prospettivo, multicentrico. Verranno incluse pazienti di genere femminile affette da tumore dell'endometrio e della cervice. Tutte queste pazienti saranno trattate con ICI in monoterapia o trattati con combinazioni di chemio-immunoterapia.</p>

	<p>Verranno raccolte le informazioni clinico-anamnestiche oncologiche per ciascuna paziente (tipo di neoplasia, linea di terapia, età all'inizio della terapia, peso, altezza, abitudine al fumo, comorbidità, performance status, numero e sede di metastasi, terapie concomitanti non oncologiche); verranno inoltre raccolti i parametri anatomopatologici (livello di espressione di PD-L1, profilo molecolare e mutazionale del tumore). Saranno raccolte inoltre informazioni sulla storia di gravidanza e fertilità della donna (età menarca/menopausa, numero gravidanze, età prima gravidanza, età ultima gravidanza, eventuale HRT o terapia anti-concezionale, eventuale chirurgia ginecologica).</p>
<p><b>Analisi Statistica</b></p>	<p>Lo studio includerà pazienti consecutivi i cui dati verranno analizzati con statistica descrittiva. Le variabili categoriche saranno presentate sotto forma di frequenze e percentuali, mentre le variabili continue mediante media, deviazione standard e valore minimo e massimo, se distribuzione gaussiana; se distribuzione non gaussiana mediante mediana, quartile e range.</p> <p>L'associazione tra gravidanza e le variabili anamnestiche, cliniche e biologiche verrà misurata secondo una statistica parametrica (i.e. chi-square per variabili categoriali o test di t-Student per variabili continue) oppure non parametrica (test di Fisher per variabili categoriali o test di Mann Whitney per variabili continue) a seconda del tipo di distribuzione della popolazione.</p> <p>La sopravvivenza globale (OS) è definita come l'intervallo di tempo intercorrente dall'inizio della terapia al decesso, o ultimo contatto se paziente vivente. Per intervallo libero da progressione (PFS) si intende l'intervallo di tempo intercorrente fra l'inizio della terapia ed il riscontro radiologico di progressione di malattia o morte. Per tasso di risposte di malattia (RR) si intende la proporzione di pazienti che ottengono una risposta di malattia in seguito a trattamento misurata secondo criteri RECIST [Schwartz 2016]. I pazienti persi al follow-up verranno "censorizzati" in corrispondenza della data dell'ultimo contatto con il clinico. L'OS, la PFS ed il RR verranno stimate con il metodo Kaplan-Meier e confrontate tra i gruppi pazienti in gravidanza e pazienti che non hanno mai avuto una gravidanza secondo il test di log-rank.</p> <p>Ci si aspetta inoltre che i due gruppi di pazienti siano distribuiti come segue: 40% K cervice e 60% K endometrio. La prognosi diverge in termini di PFS a 2 anni: le pazienti con tumore dell'endometrio vive e senza progressione durante trattamento immunoterapico in II linea sono stimate intorno al 30% (20-40%), mentre le pazienti con carcinoma della cervice trattate con immunoterapia vive e senza progressione in I linea sono 35%, e in II linea 10%. Lo studio parte da una ricostruzione retrospettiva della coorte di pazienti, risalendo all'inizio del 2022 (periodo in cui è iniziata la immunoterapia per queste pazienti) che verrà poi seguita prospetticamente per altri 2 anni. In totale quindi ci si aspettano</p>

	<p>almeno 2.5 anni di osservazione media e la proporzione di eventi PFS sarà di meno del 30% nella pazienti con CA dell'endometrio e del 10-30% nella pazienti con CA della cervice. La proporzione complessiva di eventi PFS, dunque, sarà intorno al 70%. Con 116 eventi (progressioni o morti in assenza di progressione) lo studio avrà una potenza dell'80% di riconoscere un incremento del rischio pari ad HR=1.7 accettando un errore di primo tipo=5% a 2 code per il logrank test, stratificato per tipo di patologia. L'analisi verrà ripetuta utilizzando un modello di regressione semiparametrico di Cox per correggere l'effetto della gravidanza per potenziali fattori confondenti. Il reclutamento prevede la fattibilità di 150 pazienti e di conseguenza l'analisi verrà eseguita quando in circa 75-80% dei pazienti si sarà verificato l'evento di interesse. Una futility interim analysis verrà effettuata a un tempo medio di osservazione di 1.5 anni</p>
--	---