

TITOLO DEL PROTOCOLLO	STUDIO REAL LIFE: carcinoma dell'endometrio stadi precoci I-II e avanzati III e IV valutazione di POLE come fattore prognostico
ACRONIMO	POLE-END
TIPO DI STUDIO	Studio osservazionale retro-prospettico
CENTRO PROMOTORE E COORDINATORE	ULSS2 Oncologia- Anatomia Patologica Ospedale Ca Foncello Treviso
CENTRI PARTECIPANTI
PRINCIPAL INVESTIGATOR	Artioli G/ Maffeis V/ I. Pezzani
RAZIONALE DELLO STUDIO	<p>La classificazione molecolare del carcinoma endometriale e gli studi che ne sono derivati (1,2,3,4) hanno contribuito alle recenti linee guida ESGO/ESTRO/ESP per la gestione delle pazienti con diagnosi di carcinoma dell'endometrio (5). Ad oggi però tale classificazione molecolare è stata eseguita per lo più nell'ambito di trials clinici o in contesti di ricerca retrospettivi e si sta cominciando solo ora ad implementarla nel flusso di lavoro clinico.</p> <p>I carcinomi endometriali con mutazioni patogenetiche del gene <i>POLE</i> (6) hanno dimostrato un outcome clinico eccellente in termini di RFS e OS negli stadi precoci di malattia (stadio I e II), soprattutto nei carcinomi di alto grado (4,7). Inoltre un 3-5% dei carcinomi endometriali presenta multiple alterazioni molecolari. In particolare la letteratura suggerisce che i casi <i>POLE</i>-mutati che sono al contempo <i>TP53</i>-mutati o MMR-deficient hanno un comportamento clinico come i casi con sola alterazione di <i>POLE</i> (8).</p> <p>Nel complesso i tumori <i>POLE</i>-mutati non necessiterebbero quindi di terapia adiuvante a differenza dei carcinomi appartenenti ad altri gruppi molecolari (<i>TP53</i>-mutati, MMRd e NSMP) o che sono riconducibili al gruppo di rischio intermedio-alto secondo le linee guida (4,5). Per questo gruppo è per altro in corso il PORTEC-4A.</p> <p>In una coorte di 23 carcinomi endometriali <i>POLE</i>-mutati Stasenko e colleghi hanno documentato recidiva nel 17% dei casi, suggerendo prudenza nell'omettere la terapia adiuvante (9). Un recentissimo lavoro su 310 carcinomi endometriali studiati con cura sotto il profilo morfo-molecolare, comprendente 15 tumori <i>POLE</i>-mutati, ha tuttavia dati di followup troppo brevi (11,6 mesi di media) (10). Appare quindi opportuno raccogliere in maniera prospettica su larga scala i dati clinico-patologici real-world di pazienti con tumori <i>POLE</i>mutati con lo scopo di indagare le caratteristiche isto-molecolari delle</p>

	<p>pazienti che vanno incontro a recidiva e poterle confrontare con quelle delle pazienti non recidivate. La relativa rarità dei tumori <i>POLE</i>-mutati in generale ed in particolare di quelli che recidivano suggerisce l'opportunità di coinvolgere più centri al fine di ottenere una numerosità significativa, altrimenti non raggiungibile. Inoltre appare di interesse uno studio di tale tipo sulla nostra popolazione italiana. I carcinomi <i>POLE</i>-mutati in stadio avanzato (III-IVA) invece sono rari, ma riportati nella letteratura (9) e nella nostra esperienza. Scarsi sono i dati di outcome correlati alla terapia adiuvante. Per questi casi una registrazione prospettica appare di interesse (5).</p>
OBIETTIVI PRIMARI	Valutare il decorso clinico delle pazienti con carcinoma endometriale <i>POLE</i> -mutato
OBIETTIVI SECONDARI	Correlare l'outcome clinico con i fattori prognostici noti e con i trattamenti somministrati
ENDPOINT PRIMARIO	Recurrence-Free Survival (RFS) definita come l'intervallo di tempo intercorrente tra la diagnosi di carcinoma endometriale <i>POLE</i> -mutato e la prima diagnosi di ripresa di malattia e calcolata sull'intero campione
ENDPOINT SECONDARI	RFS analizzata in accordo ai fattori prognostici noti e ai trattamenti somministrati
DISEGNO DELLO STUDIO	Studio osservazionale multicentrico retrospettivo e prospettico
MATERIALI E METODI	<p>Tutte le pazienti, in modo consecutivo, che soddisfino i criteri di selezione dovranno essere considerate nello studio.</p> <p>Il trattamento delle pazienti avverrà secondo normale pratica clinica.</p> <p>Le pazienti saranno seguite per tutta la durata dei loro trattamenti e fino al quinto anno dopo il termine dei trattamenti stessi.</p> <p>Per ogni paziente verranno raccolti i seguenti dati:</p> <ul style="list-style-type: none"> età alla diagnosi, fattori di rischio (obesità, terapia estroprogestinica, sindrome ovaio policistico), istotipo (sec. WHO 2020), grado di differenziazione (sec. FIGO), invasione miometrio, invasione linfovaskolare (focale vs estesa = maggiore o uguale di 5 vasi), invasione stroma cervicale, status linfonodale, valutazione immunoistochimica di p53 e microsatelliti, stato di <i>POLE</i> e tipo di mutazione, trattamenti eseguiti (chemio e radioterapia), <p>Verranno inoltre raccolti tutti i dati di follow-up e le metodiche con le quali viene eseguito</p>
NUMEROSITA' DEL CAMPIONE	Questa studio osservazionale ha finalità prevalentemente descrittive ed i dati saranno analizzati in un'ottica

	<p>'hypotheses generating'.</p> <p>Dai dati pubblicati dall'AIOM su 'I numeri del cancro in Italia 2021' il carcinoma dell'endometrio ha una incidenza stimata di circa 8300 nuovi casi/anno. Ipotizzando che la mutazione POLE sia presente nel 3%-5% di questi ogni anno si potrebbero diagnosticare circa 249- 415 nuovi casi. Tuttavia, considerando che la ricerca di tale mutazione non è ancora pratica clinica e che lo studio sarà limitato ai soli centri partecipanti si ritiene di poter arruolare circa 20 pazienti ogni anno. Considerando tre anni di arruolamento questa numerosità (60 pazienti) permetterà di stimare una RFS a tre anni intorno all'80% con un errore standard del 5%.</p>
ANALISI STATISTICA	<p>La RFS sarà calcolata con il metodo di Kaplan-Meier e verranno riportati i valori a 3 e a 5 anni con i propri intervalli di confidenza al 95%. Eventuali confronti tra le curve utilizzeranno il log-rank test. Una analisi con il modello a rischi proporzionali di Cox permetterà di aggiustare l'effetto della mutazione per i fattori prognostici noti e per i trattamenti. Il numero di fattori da considerare dipenderà dal numero di eventi registrati al momento dell'analisi.</p> <p>I risultati verranno descritti tramite medie, mediane, deviazioni standard e intervalli interquartili se relativi a variabili quantitative e mediante frequenze assolute e relative per le variabili qualitative.</p>
CRITERI DI INCLUSIONE	<p>Pazienti con età > 18 anni con diagnosi istologica di carcinoma endometriale POLE-mutato che si sono rivolte ad un centro partecipante allo studio a partire dal 01.01.2020.</p> <p>Firma del consenso informato alla partecipazione allo studio (trattamento dati)</p>
CRITERI DI ESCLUSIONE	Nessuno
TEMPISTICHE DELLO STUDIO	<p>3 anni di arruolamento a partire dal 01.01.20</p> <p>Almeno 3 anni di follow-up per la prima analisi e 5 anni per la definitiva</p>
COMUNICAZIONE DEI RISULTATI	Tramite presentazione a congressi e pubblicazioni su peer-reviewed journals

BIBLIOGRAFIA

Bibliografia essenziale:

- 1- Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature* 2013; 497:67–73
- 2- Talhouk *et al.* *Br J Cancer* 2015; 113:299–310
- 3- Talhouk *et al.* *Cancer* 2017; 123:802–813
- 4- Leon-Castillo *et al.* *J Clin Oncol.* 2020;38(29):3388-3397
- 5- Concin *et al.* *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31:12–39
- 6- Leon-Castillo *et al.* *J Pathol* 2020; 250(3):323-335
- 7- Stelloo *et al.* *Clin Cancer Res* 2016;22(16):4215-24
- 8- Leon-Castillo *et al.* *J Pathol* 2020;250(3):312-322
- 9- Stasenکو *et al.* *Gynecol Oncol.* 2020;156(1):194–202.
- 10- Devereaux, *et al.* *Mod Pathol* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00963-y>

