

Studio EndoMol. Studio retrospettivo-prospettico, osservazionale, multicentrico.	Versione 1.0 del 03/06/2024
--	--------------------------------

<b>NOME DELLO STUDIO</b>	<b>EndoMol</b>
<b>TITOLO</b>	Studio osservazionale, retrospettivo-prospettico, multicentrico, volto a descrivere il tipo di trattamento ricevuto e raccogliere l'outcome clinico delle pazienti con carcinoma dell' <b>endometrio</b> in stadio FIGO I-IVA operato, alla luce dei nuovi dati <b>molecolari</b> disponibili in pratica clinica (analisi di p53 e del mismatch repair).
<b>TIPO DI STUDIO</b>	Studio osservazionale, retrospettivo-prospettico, multicentrico
<b>CENTRO PROMOTORE E COORDINATORE</b>	AUSL-IRCCS Reggio Emilia
<b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b>	Chiara Casartelli
<b>BACKGROUND E RAZIONALE DELLO STUDIO</b>	<p>I tumori dell'endometrio sono spesso diagnosticati in stadio precoce (stadi FIGO I-II) e hanno buona prognosi, circa il 20% delle pazienti è considerata però ad alto rischio di recidiva. Dopo la chirurgia, che rappresenta il primo approccio terapeutico in assenza di metastasi a distanza, per la scelta di un eventuale trattamento adiuvante è fondamentale suddividere le pazienti in gruppi di rischio prognostico: basso, intermedio, intermedio-alto, alto. Dall'introduzione della classificazione molecolare del The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network, i classici fattori clinico-patologici che definiscono i gruppi di rischio (età, stadio, grado, invasione miometriale, invasione linfovaskolare), sono stati integrati con nuovi dati molecolari. L'applicazione della classificazione molecolare alle pazienti ad alto rischio arruolate nello studio PORTEC-3 ha infatti individuato sottogruppi a prognosi differente e con diverso beneficio dai trattamenti adiuvanti, indipendentemente dall'istotipo e dagli altri fattori di rischio. In particolare, le pazienti con mutazioni di p53 avevano la prognosi peggiore, le pazienti con deficit del mismatch repair (dMMR) o non specific molecular profiling (NSMP) una prognosi intermedia, le pazienti POLE-mutate una prognosi particolarmente favorevole. Il maggior beneficio da un trattamento chemio-radioterapico adiuvante è stato osservato nelle pazienti p53-mutate, un trend a favore del trattamento combinato è stato visto nelle pazienti NSMP, nessun vantaggio dall'aggiunta della chemioterapia rispetto alla sola radioterapia si è visto invece nelle pazienti con dMMR. La presenza di mutazioni di p53 configura quindi un particolare sottogruppo a cattiva prognosi, che di per sé determina un aumento del rischio di recidiva, tanto che oggi sono compresi nel gruppo di rischio intermedio anche tumori endometrioidi non infiltranti il miometrio p53mutati, che, in assenza della mutazione, erano considerati a basso rischio. Sono attualmente in corso lo studio PORTEC-4a e lo studio RAINBO che stanno valutando trattamenti adiuvanti diversi in base alle specifiche caratteristiche molecolari. Le caratteristiche molecolari stanno dunque aiutando a definire in modo sempre più accurato il rischio di recidiva e a guidare la scelta</p>

	<p>della strategia adiuvante più appropriata. Inoltre, alla nuova classificazione molecolare si è aggiunta oggi la nuova stadiazione FIGO 2023. Diversi studi hanno dimostrato che l'analisi in immunohistochimica di p53 e del MMR sia un buon surrogato e possa essere utilizzata per una classificazione molecolare ispirata al TCGA in pratica clinica, senza la necessità di un sequenziamento esteso, e i nuovi dati molecolari sono già stati incorporati nelle linee guida. In generale è raccomandato il solo follow up nel rischio basso, brachiterapia o follow up nel rischio intermedio, radioterapia esterna e/o brachiterapia anche in associazione alla chemioterapia nei gruppi a rischio intermedio-alto e alto, con un trattamento sempre più intensivo all'aumentare del rischio di recidiva. Tuttavia, la crescente complessità nel definire il rischio, soprattutto alla luce delle nuove caratteristiche molecolari, fa sì che ad oggi non ci sia uniformità nella scelta della strategia adiuvante. L'analisi in real-life di quale trattamento adiuvante venga offerto alle pazienti operate per carcinoma dell'endometrio è ancora poco documentata in letteratura e configura un campo di attuale grande interesse.</p>
<p><b>OBIETTIVO PRIMARIO</b></p>	<p>L'obiettivo primario di questo studio è descrivere la strategia adiuvante adottata nelle pazienti operate per carcinoma dell'endometrio in base alle nuove caratteristiche molecolari disponibili in pratica clinica (analisi di p53 e del MMR).</p>
<p><b>OBIETTIVI SECONDARI</b></p>	<p>Descrivere nel dettaglio il tipo di trattamento adiuvante adottato: schema PORTEC vs chemio-radioterapia sequenziale, numero di cicli di chemioterapia, dose di radioterapia, impiego della brachiterapia).</p> <p>Valutare retrospettivamente l'outcome in termini di recurrent-free survival (RFS) e overall survival (OS) delle pazienti arruolate in base alla strategia adiuvante e all'analisi molecolare.</p>
<p><b>DISEGNO DELLO STUDIO, MATERIALI E METODI</b></p>	<p>Studio retrospettivo-prospettico osservazionale, multicentrico, su pazienti con tumore dell'endometrio in stadio FIGO I-IVA operate tra il 1 Gennaio 2021 e il 30 Giugno 2024, per le quali sia disponibile l'analisi di p53 e del MMR.</p> <p>Per ogni paziente verranno raccolti i seguenti dati: età alla diagnosi, istotipo (sec. WHO 2020), grado di differenziazione (sec. FIGO), invasione miometriale, invasione linfovaskolare, status linfonodale, valutazione di p53 e instabilità microsatellitare, tipo di intervento chirurgico (open vs miniinvasivo, LPS vs</p>

Studio EndoMol. Studio retrospettivo-prospettico, osservazionale, multicentrico.	Versione 1.0 del 03/06/2024
--	--------------------------------

	robotica, linfadenectomia stadiativa vs linfonodo sentinella), trattamenti adiuvanti (compresi il numero di cicli di chemioterapia, tipo e dose di radioterapia, schema di trattamento) o follow up, data dell'eventuale recidiva, ultimo follow up o data del decesso, eventuale analisi di POLE.
<b>STIMA DELLA DIMENSIONE DEL CAMPIONE E DEI CENTRI COINVOLTI</b>	Si tratta di uno studio osservazionale, con finalità descrittive. Si stima di arruolare 500 pazienti e di coinvolgere 41 centri MITO.
<b>ANALISI STATISTICA</b>	L'obiettivo primario di questo studio è principalmente descrittivo. Le variabili categoriche saranno riassunte utilizzando frequenze assolute e proporzioni (%). Le variabili continue saranno riassunte utilizzando statistiche riassuntive (media e deviazione standard o mediana e intervallo interquantile saranno applicati a seconda dei casi in base alla loro distribuzione valutata dal test di normalità di Shapiro-Wilk). Le differenze tra i gruppi al basale saranno valutate per le variabili categoriche utilizzando $\chi^2$ e l'esatto di Fisher come appropriato e per le variabili continue t-test, ANOVA, Mann-Whitney e test di Kruskal-Wallis saranno applicati come appropriato. Le stime dei parametri saranno riportate insieme agli intervalli di confidenza al 95%. Tutti i test saranno bilaterali e un valore $p < 0,05$ sarà considerato statisticamente significativo. Le curve di RFS e di OS verranno costruite mediante il metodo Kaplan-Meier con intervalli di confidenza al 95%. Per i confronti tra le curve (in base all'analisi di p53 e MMR e al tipo di trattamento ricevuto) verrà utilizzato il log-rank test. Verranno utilizzati test di interazione per le analisi di sottogruppo.
<b>CRITERI DI INCLUSIONE</b>	Pazienti operate per carcinoma dell'endometrio (tutti gli istotipi) stadio FIGO I-IVA, dal 1 Gennaio 2021 al 30 Giugno 2024, per le quali sia disponibile l'analisi di p53 e del MMR. Firma del consenso informato.
<b>CRITERI DI ESCLUSIONE</b>	Pazienti per le quali non è disponibile l'analisi di p53 e del MMR o che non abbiano firmato il consenso informato.
<b>TEMPISTICHE DELLO STUDIO</b>	Le pazienti operate per carcinoma dell'endometrio tra il 1 Gennaio 2021 e il 30 Giugno 2024 saranno osservate per 5 anni dalla diagnosi.

#### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE:

Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Gonzalez Martin A, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell D, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jan;31(1):12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33397713.

Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67-73. doi: 10.1038/nature12113. Erratum in: *Nature*. 2013 Aug 8;500(7461):242. PMID: 23636398; PMCID: PMC3704730.

León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileskin LR, Mackay HJ, Leary A, Nijman HW, Singh N, Pollock PM, Bessette P, Fyles A, Haie-Meder C, Smit VTHBM, Edmondson RJ, Putter H, Kitchener HC, Crosbie EJ, de Bruyn M, Nout RA, Horeweg N, Creutzberg CL, Bosse T; TransPORTEC consortium. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 10;38(29):3388-3397. doi: 10.1200/JCO.20.00549. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32749941; PMCID: PMC7527156.

International Standard Randomised Controlled Trial Number: Protocol/serial number UL2011-5336;p16.054;NL56828.058.16, PORTEC-4a: Randomised trial of standard or molecular profile-based recommendation for radiotherapy after surgery for women with early stage endometrial cancer.

RAINBO Research Consortium. Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features: the RAINBO clinical trial program. *Int J Gynecol Cancer*. 2022 Dec 20;33(1):109–17. doi: 10.1136/ijgc-2022-004039. Epub ahead of print. PMID: 36600534; PMCID: PMC9811074

Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, Lindemann K, Mutch D, Concin N; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Aug;162(2):383-394. doi: 10.1002/ijgo.14923. Epub 2023 Jun 20. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Oct 6;; PMID: 37337978.

Kommos S, McConechy MK, Kommos F, Leung S, Bunz A, Magrill J, Britton H, Kommos F, Grevenkamp F, Karnezis A, Yang W, Lum A, Krämer B, Taran F, Staebler A, Lax S, Brucker SY, Huntsman DG, Gilks CB, McAlpine JN, Talhouk A. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol*. 2018 May 1;29(5):1180-1188. doi: 10.1093/annonc/mdy058. PMID: 29432521.

Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, Yang W, Senz J, Boyd N, Karnezis AN, Huntsman DG, Gilks CB, McAlpine JN. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 2015 Jul 14;113(2):299-310. doi: 10.1038/bjc.2015.190. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26172027; PMCID: PMC4506381.

---